

**DIE WIRKUNG VON ALDOSTERON
AUF DIE MORTALITÄTSRATE UND DEN
ELEKTROLYT- UND WASSERHAUSHALT
BEI SCHWEREN VERBRÜHUNGEN**

Ulrich Hopt

1975



Aus dem Institut für chirurgische Forschung
(Prof. Dr. Dr.h.c. W. Brendel)
an der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Prof. Dr. G. Heberer)

DIE WIRKUNG VON ALDOSTERON
AUF DIE MORTALITÄTSRATE UND DEN ELEKTROLYT- UND WASSERHAUSHALT
BEI SCHWEREN VERBRÜHUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ulrich Hopt

aus

Spaichingen

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Baethmann
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr.h.c. Brendel
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	7.10.1975

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Methodik	4
Ergebnisse	10
Diskussion	
I) Protektive Kortikoidtherapie bei Verbrühungen	
A) Frühmortalität	
1) Adrenalektomie	37
2) a) RES- Blockade	38
b) Aldosterontherapie	39
c) Spirolaktontherapie	41
B) Spätmortalität	
1) RES- Blockade	41
2) Aldosterontherapie	43
3) Spirolaktontherapie	44
4) Relevanz des Modells	44
II) Veränderungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes in der Spätphase bei infizierten Verbrühungen	
A) Versuchsmodell	45
B) Wasserhaushalt	46
C) Natrium-Haushalt	48
D) Kalium-Haushalt	55
E) Weitere Fragen zur Bedeutung der Mineralokortikoide	60

III) Bedeutung der Nebenwirkungen einer hochdosierten Aldosterontherapie

63

Zusammenfassung

65

Literaturverzeichnis

67

Einleitung:

Die Mortalität ausgedehnter drittgradiger Verbrennungen bzw. Verbrühungen ist immer noch erschreckend hoch (17,141). Die moderne Schocktherapie ist zwar in der Lage, die akute Todesfälle in den ersten Tagen nach dem Trauma weitgehend zu verhindern, in der Spätphase der Verbrennungskrankheit tritt jedoch häufig eine massive Infektion auf, die trotz Antibiotikatherapie nicht mehr beherrscht werden kann (30). Als Grund für diese ungeklärte Abwehrlosigkeit nach schweren Verbrennungen wurde wiederholt eine generelle Schädigung des Organismus durch verschiedenartige Toxine (2,42,76,81,153,160) diskutiert.

Um eine Schädigung des Organismus durch solche Toxine zu verhindern, wurde immer wieder versucht, entsprechende Behandlungsmethoden zu entwickeln. Die Applikation von Glukokortikoiden führte in Tierversuchen bei schweren Verbrennungen zu unterschiedlichen Ergebnissen (24,42,120,131). Dies mag zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß die Wirkung der verschiedenen toxischen Faktoren in den einzelnen Verbrennungsmodellen unterschiedlich stark zum Ausdruck kommt (66,178) und zumindest in der akuten Phase der Verbrennungskrankheit von den Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes Überlagert wird. Die Wirkung der Glukokortikoide auf die Infektanfälligkeit und die Bildung von Magenulcera (28,96) macht ferner verständlich, daß trotz der möglichen starken protektiven Wirkung dieser Substanzen bei längerdauernder Behandlung eine erhöhte Mortalität auftreten kann (131). Im Hinblick auf die enorme Bedeutung der Sepsis für die Mortalität in der Spätphase der Verbrennungskrankheit (30) und den bei Verbrennungen bereits vorliegenden stark erhöhten endogenen Kortikoidspiegel (11,157,197) ist daher bei Klinikern der Nutzen und das Risiko einer Therapie mit Nebennierenrindensteroiden heftig umstritten (39,144,198).

Im ersten Teil dieser Untersuchungen wird daher versucht, den protektiven Effekt einer Kortikoidtherapie bei schweren Verbrüh-

ungen genauer abzugrenzen. Durch Adrenalektomie bzw durch Blockade des retikuloendothelialen Systems (RES) wird dabei das Verbrennungsmodell derart modifiziert, daß unabhängig von den primären Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes vor allem potentiell toxische Faktoren in ihrer Wirkung verstärkt werden.

Im Gegensatz zu den bisher vorliegenden Untersuchungen wird in diesen modifizierten Verbrennungsmodellen der protektive Effekt des Mineralokortikoids Aldosteron und seines Antagonisten Spirolakton bestimmt. Aldosteron ist dabei von besonderem Interesse, da es trotz seiner starken "antitoxischen" Wirkung (9,82,84,85, 103) vermutlich keine negativen Auswirkungen auf die Infektanfälligkeit und die Entzündungsbereitschaft (164) hat.

Da Aldosteron als physiologisches Mineralokortikoid einen starken Einfluß auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt hat, zu einer protektiven "antitoxischen" Therapie aber sehr hohe Dosen verwandt werden müssen (85,195), stellt sich natürlich auch die Frage nach den Nebenwirkungen einer derartigen Therapie. Diese Frage ist vor allem auch deshalb von großer Bedeutung, da bei schweren Verbrennungen und Verbrühungen die Veränderungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes zunächst ganz im Vordergrund stehen.

Die Elektrolytstörungen nach schweren Verbrennungen wurden bisher hauptsächlich in der akuten Phase untersucht (16,18,66). Bei längerer Beobachtungsdauer wurden die eigentlich verbrennungsbedingten Veränderungen ferner meist durch eine intensive Infusionstherapie verschleiert (15,49,73). In diesem Zusammenhang ist schließlich auch noch umstritten, welchen Einfluß die endogenen Nebennierenrindensteroidoide auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt in der Spätphase nach einer schweren Verbrennung oder Verbrühung ausüben.

Im zweiten Teil dieser Untersuchungen sollen daher die Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes in der Spätphase der

Verbrennungskrankheit genauer abgeklärt werden. Dabei wird ein weiteres Verbrennungsmodell verwandt, bei dem versucht wird, durch exogene Infektion der Brandwunde mit *Pseudomonas aeruginosa* klinische Verhältnisse zu imitieren. Durch die Behandlung mit verschiedenen Kortikoiden soll ferner die Rolle der endogenen Nebennierenrindensteroiden in der Pathogenese dieser Veränderungen beleuchtet werden. Es wird erwartet, daß sich dadurch die Nebenwirkungen einer protektiven Aldosterontherapie besser beurteilen lassen.

Methodik:

Tiermaterial:

Die Versuche wurden an 320 männlichen Albinoratten (Sprague-Dawley) mit einem Gewicht von 210-230 g durchgeführt. Während der gesamten Dauer des Versuchs wurden die Tiere in Einzelkäfigen gehalten und erhielten eine Standardnahrung (Altromin-Trockenfutter) und Wasser ad libitum.

Gruppeneinteilung:

Die Kollektive sind in zwei Hauptgruppen unterteilt (Tab.1). Die erste Hauptgruppe diente zur Untersuchung der protektiven Wirkung des Aldosteron bzw Spirolakton in verschiedenen Verbrennungsmodellen. Dabei war in der 1. und 2. Untergruppe die akute Mortalität und ihre Beeinflussbarkeit durch die oben erwähnten Medikamente, in der 3. Untergruppe die Spätmortalität von Interesse. Die Untergruppen 1, 2 und 3 bestehen nur aus verbrühten Tieren und enthalten jeweils Kollektive, die mit 0,9% iger NaCl-Lösung bzw Aldosteron bzw Spirolakton behandelt wurden.

Tabelle 1

Hauptgruppe	Untergruppe		Versuchsmodell	Therapie
I	Kontrollen		verbrüht	--
	Kontrollen		verbrüht + infiziert	--
	1	Früh - mortalität	verbrüht + Adrenalektomie	0,9% NaCl Aldosteron
	2		verbrüht + RES-Blockade	0,9% NaCl Aldosteron Spirolakton
	3	Spät - mortalität	verbrüht + RES-Blockade	0,9% NaCl Aldosteron Spirolakton
II	4	Plasma - elektrolyte Saure- Basen- haushalt	intakt bzw. verbrüht + infiziert	0,9% NaCl Aldosteron Spirolakton Prednisolon
	5	Urin- elektrolyte nach NaCl- belastung	intakt bzw. verbrüht + infiziert	0,9% NaCl Aldosteron Spirolakton Prednisolon Ro 1-8307 Ro 1-8307 + Aldosteron

In der zweiten Hauptgruppe wurden die Veränderungen des Säure-Basen-, des Elektrolyt- und des Wasserhaushaltes in der Spätphase nach einer drittgradigen Verbrühung mit exogener Infektion untersucht. Diese Hauptgruppe umfaßt zwei weitere Untergruppen. In der 4. Untergruppe wurden Parameter des Säure-Basenhaushaltes und die Na- und K-konzentration im Plasma bestimmt, in der 5. Untergruppe wurde die renale Elektrolytausscheidung nach fünfmaliger oraler Applikation von $n/13$ NaCl-Lösung gemessen. Die Untergruppen 4 und 5 enthalten Kollektive mit intakten bzw. verbrühten Tieren, die jeweils mit 0,9% iger NaCl-Lösung, Aldosteron, Spirolakton, Prednisolon, dem Heparinoid Ro 1-8307 und dem Heparinoid in Kombination mit Aldosteron behandelt wurden.

Versuchsablauf:

a) Adrenalektomie:

Die Tiere der 1. Untergruppe wurden mit Chloralhydrat (360 mg/kg) narkotisiert und nach doppelseitigem Paravertebralschnitt adrenaletomiert. Der Erfolg der Adrenalektomie wurde am 10. Tag nach der Operation mit Hilfe eines oralen Wasserbelastungstestes kontrolliert (97). Die Tiere erhielten im Anschluß an diesen Test 0,9% NaCl-Lösung als Trinkwasser und wurden 3 Tage später in den Versuch genommen.

b) RES-Blockade:

Bei sämtlichen Tieren der 2. und 3. Untergruppe wurde eine RES-Blockade durchgeführt. Die dazu verwandte Lösung enthielt 0,9% ige NaCl-Lösung, kolloidale Kohle (G. Wagner, Hannover, C 11/1431a) und eine Gelatinelösung (Gelifundol, Biotest Serum Institut, Frankfurt) im Verhältnis 3:4:5. Die Tiere der 2. Untergruppe erhielten 4 Stunden vor der Verbrühung 6,3 ml/kg der Kohlesuspension in die Schwanzvene injiziert. Den Tieren der 3. Untergruppe wurde dagegen vor der Verbrühung nur 4,5 ml/kg verabreicht. Die Blockade wurde aber am 1. und 3. Tag nach der Verbrühung mit derselben Dosis wiederholt.

c) Verbrühung:

Die Tiere der ersten Hauptgruppe wurden mit Äther, die der zweiten Hauptgruppe mit Chloralhydrat 360 mg/kg i.p.) narkotisiert. Anschließend wurden alle Tiere am ganzen Körper sorgfältig rasiert. Auf dem Rücken wurde eine Fläche von 30% der gesamten Körperoberfläche aufgezeichnet und auf Papier übertragen. Die Größe des aufgezeichneten Areals wurde durch Vergleich mit entsprechenden planimetrisch berechneten Standardflächen kontrolliert. Die aufgetragene Fläche wurde dann durch Eintauchen in 90°C heißes Wasser 30 Sekunden lang verbrüht. Dabei wurde das von McCarthy angegebene Verfahren (119) in geringfügig modifizierter Form angewandt. Unmittelbar nach dem Verbrühen wurden die Tiere mit Zellstoff abgetrocknet, mit den entsprechenden Medikamenten behandelt und die verbrühte Fläche mit einem Drahtgitter abgedeckt.

d) Infektion:

Nur die verbrühten Tiere der zweiten Hauptgruppe (4. und 5. Untergruppe) wurden am 2. Tag nach der Verbrühung mit ungefähr 3000 *Pseudomonas aeruginosa* - Keimen in 0,5 ml Lösung infiziert. Die Keime stammten aus einer menschlichen Brandwunde und sind folgendermaßen mikrobiologisch charakterisiert: *Pseudomonas aeruginosa*, Max von Pettenkofer Institut München, Stamm 21 857/68, Serotyp O 7, Phagmuster 21++, Pyocinogenmuster 1+, 2+, 6+, 12+. Zur Infektion wurden die Keime einer ausgezählten Stammlösung entnommen, mit 5,25% Glukoselösung entsprechend verdünnt und intradermal in die verbrühte Haut injiziert.

e) Mortalitätsbestimmung:

Die Mortalität wurde bei den Untergruppen 1, 2 und 3 in den ersten 24 Stunden nach der Verbrühung zweimal, anschließend einmal pro Tag registriert. In der 3. Untergruppe wurden nur die Tiere berücksichtigt, die länger als 3 Tage überlebten.

f) Blutuntersuchungen:

Die Untersuchungen wurden am 8. Tag nach der Verbrühung bzw nach

Behandlungsbeginn bei den Kollektiven der 4. Untergruppe durchgeführt. Als Narkose erhielten die Tiere 25 mg/kg Pentobarbital i.p. appliziert. Nach Eröffnen des Bauchraumes und Präparation der Aorta abdominalis wurde zunächst 1 ml Blut für die Bestimmung von pH, pCO_2 , Standardbikarbonat, Pufferbase und Basenüberschuß entnommen. Anschließend wurden die Tiere mit einem Plastik-katheter aus der Aorta hämolysefrei entblutet. Das heparinisierte Blut (Ca-heparinat, 1 mg/7 ml Blut) wurde bei 1000 U/min 5 Minuten lang zentrifugiert und im Plasma die Na- und K-konzentration bestimmt.

g) Belastungsversuche:

Die Tiere der 5. Untergruppe erhielten am 8. und 9. Tag nach der Verbrühung bzw nach Behandlungsbeginn 5 mal je 13 ml einer n/13 NaCl-Lösung intragastral mit einer Magensonde nach folgendem Schema verabreicht.

Uhrzeit	8. Tag n. Verbr.				9. Tag	
	9	12	15	18	9	12
Applikation von 13 ml n/13 NaCl	X	X	X	X	X	
Urinuntersuchung		U	U	U	U	U
Nomenklatur der Urinwerte		3h	6h	9h	24h	27h

Vor jeder Belastung wurde den Tieren mechanisch die Blase entleert. In den nach diesem Schema gesammelten Urinproben wurde nach 10 - minütigem Zentrifugieren bei 1000 U/min das Volumen, die Na- und die K-Konzentration und die Osmolarität bestimmt. Die Tiere befanden sich für die Dauer der Untersuchungen in Stoffwechselkäfigen und hatte keinen Zugang zu Futter und Wasser.

Therapieschema:

Zur Bekämpfung des Schocks wurde nur den Tieren der 1. Untergruppe unmittelbar nach der Verbrühung 7 ml isotone NaCl-Lösung i.p.

appliziert. Die verschiedenen Medikamente wurden in folgender Dosierung verabreicht.

I. Hauptgruppe

	Unmittelbar nach der Verbrühung	1. bis 10. Tag nach der Verbrühung
Aldosteron	0,4 mg/kg i.v. 0,8 mg/kg s.c.	2 mal 1 mg/kg s.c.
Spirolakton	10 mg/kg i.v. 10 mg/kg i.p.	2 mal 20 mg/kg i.p.

Die jeweiligen Kontrolltiere erhielten gleich große Flüssigkeitsmengen in Form von isotoner Kochsalzlösung i.v. bzw. s.c. injiziert.

II. Hauptgruppe

Sämtliche verbrühten Tiere wurden 2 mal pro Tag vom Zeitpunkt der Verbrühung an bis Versuchsende behandelt. Die nicht verbrühten Tiere erhielten dieselben Arzneimittel während eines analogen Zeitraums verabreicht. Folgende Medikamente und Dosierungen wurden verwandt:

Aldosteron 2 mal 2 mg/kg s.c., Spirolakton 2 mal 20 mg/kg i.p.,
Prednisolon 2 mal 2 mg/kg s.c., Ro 1-8307 2 mal 10 mg/kg s.c.,
Ro 1-8307 2 mal 10mg/kg s.c. + Aldosteron 2 mal 2 mg/kg s.c.

Die verbrühten und die intakten Kontrolltiere erhielten 2 mal 0,5 ml einer 0,9% igen NaCl-Lösung s.c. verabreicht

Bestimmungsmethoden:

Die Na- und K-Konzentration im Plasma und Urin wurde flammenphotometrisch bestimmt. Die Osmolarität wurde kryoskopisch mit einem Halbmikroosmometer gemessen. Zur Bestimmung des Blut-pH wurde die Astrup-Capillarmikroelektrode verwandt. Standardbikarbonat, pCO₂, Pufferbase und Basenüberschuß wurden nach Äquilibrierung mit zwei bekannten CO₂-Spannungen mit Hilfe der Nomogramme von Siggaard-Andersen (1959) bestimmt

Der prozentuale Anteil der verbrühten Fläche an der gesamten Körperoberfläche wurde nach der Formel von Lee (108) $S = k \times W^n$ berechnet. Dabei ist S = die gesamte Körperoberfläche in cm^2 , W = Gewicht der Ratten in gr, $k = 12,62$ und $n = 2/3$. k und n sind empirisch ermittelte speziesspezifische Konstanten.

Statistik:

Zur statistischen Kontrolle der Fehlerbreite diente die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$. Die Signifikanzprüfung zweier differenter Mittelwerte wurde mittels des t-Test nach Student durchgeführt. Die Differenzen in der Mortalitätsrate und der Erfolg einer Behandlung wurden in der ersten Hauptgruppe bei $n_1 + n_2 > 40$ mit dem χ^2 -Test, bei $n_1 + n_2 < 40$ mit dem Wilcoxon-Test statistisch gesichert.

Ergebnisse:

I. Hauptgruppe

A) Frühmortalität

1) Kontrollkollektiv (Tab.2)

Die akute Mortalität von unbehandelten, verbrühten Tieren beträgt in den ersten 2 Tagen konstant 0-5%.

Tabelle 2: Frühmortalität nach Verbrühung und Adrenalektomie bzw.
RES - Blockade

	n	Früh mortalität [%]	Früh mortalität [%]
Kontrollen verbrüht unbehandelt	30	1	3
verbrüht + Adrenalektomie, unbehandelt	5	5	100
verbrüht + Adrenalektomie + Aldosteron	5	1	20
verbrüht RES - Blockade unbehandelt	12	7	59
verbrüht + RES - Blockade + Aldosteron	12	2	17
verbrüht + RES - Blockade + Spirolakton	10	5	50

2) Verbrühung und Adrenalektomie (1. Untergruppe) (Tab.2)

Die Tiere hatten vor der Adrenalektomie ein Gewicht von 230–250 gr. Auf Grund der Adrenalektomie kam es zu einem Gewichtsverlust, so daß zum Zeitpunkt der Verbrühung das durchschnittliche Gewicht nur noch 210–230 gr betrug. Trotz der Applikation von 7 ml einer 0,9% igen NaCl- Lösung i.p. unmittelbar nach der Verbrühung starben alle unbehandelten, verbrühten Tiere innerhalb der ersten 24 Stunden. Durch die Behandlung mit Aldosteron läßt sich diese hohe Mortalitätsrate signifikant auf 20% verringern ($p < 0,05$).

3) Verbrühung und RES- Blockade (2. Untergruppe) (Tab.2)

Bei einmaliger RES- Blockade starben 7 von 12 Versuchstieren innerhalb der ersten 48 Stunden d.h. in der Schockphase, davon 6 Tiere bereits innerhalb der ersten 12 Stunden. Dies entspricht einer signifikanten Zunahme der akuten Mortalität auf 59% ($p < 0,001$).

Durch die Behandlung mit Aldosteron läßt sich die Frühmortalität signifikant auf 17% verringern ($p < 0,05$). Von 12 Tieren starben nur noch 2, wobei beide die ersten 12 Stunden überlebten.

Spirolakton bewirkt dagegen keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate. Die akute Mortalität ist aber gegenüber den unbehandelten, RES-blockierten Tieren mit 50% etwas verringert.

Bei der Sektion der verstorbenen Tiere konnten teilweise Blutungen im Intestinalbereich festgestellt werden.

B) Spätmortalität

In dieser Versuchsserie wurden alle Tiere, die innerhalb der ersten 2 Tage starben, nicht berücksichtigt. Zwischen der letzten RES- Blockade und dem Zeitpunkt des Todes lag bei allen Tieren ein Zeitraum von mindestens 2 Tagen. Bei den verstorbenen Tieren ließen sich keine makroskopisch sichtbaren Blutungen im Darmbereich feststellen.

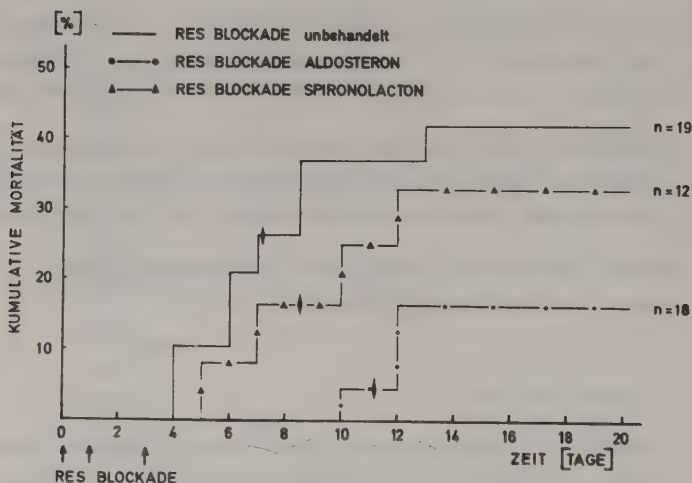
1) Kontrollkollektiv

Bei unbehandelten, verbrühten Kontrolltieren traten nach dem 3. Tag nach der Verbrühung keine Todesfälle mehr auf.

2) Verbrühung und mehrfache RES- Blockade (3. Untergruppe) (Abb.1)

Nach dreimaliger Injektion von kolloidaler Kohle steigt die Spätmortalität auf 42% an ($p < 0,001$). Von 19 Versuchstieren starben 8 zwischen dem 4. und 13. Tag. Die mittlere Überlebenszeit der gestorbenen Tiere betrug $7,3 \pm 1,1$ Tage.

Durch die Gabe von Aldosteron läßt sich die Spätmortalität auf 17% senken ($p < 0,1$), d.h. von 18 Versuchstieren starben nur noch 3. Die mittlere Überlebenszeit stieg auf $11,3 \pm 0,7$ Tage an.



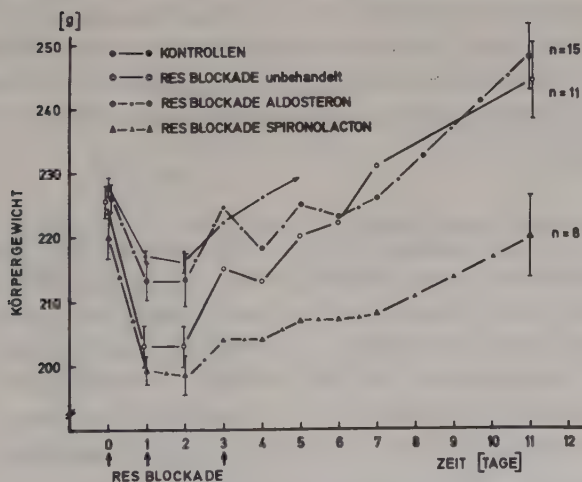
Spätmortalität nach Verbrühung und mehrfacher RES- Blockade, Effekt einer Aldosteron- bzw. Spirolaktontherapie.

Bei Behandlung mit Spirolakton wird die Überlebensrate ebenfalls etwas verbessert. Allerdings ist der Effekt mit einer Mortalitätsrate von 33% gegenüber 42% gering und nicht signifikant. Die Überlebenszeit der gestorbenen Tiere war mit 8,5 Tagen geringfügig verlängert.

C) Gewichtsverlauf

1) Kontrollkollektiv (Abb.2)

Die Verbrühung verursacht am 1. Tag einen Gewichtssturz von durchschnittlich 10 gr. Am 2. Tag ändert sich das Körpergewicht nur unwesentlich, während vom 3. Tag an eine progressive Gewichtszunahme sichtbar wird. Der Gewichtsverlust in den ersten Tagen nach der Verbrühung wird durch Behandlung mit Aldosteron bei nicht-blockierten, verbrühten Ratten in keiner Weise beeinflusst.



Körpergewicht der Überlebenden Ratten nach Verbrühung und mehrfacher RES-Blockade, Wirkung einer Aldosteron- bzw. Spirolaktontherapie. (Kontrollen: Verbrühte Ratten ohne RES-Blockade und ohne Therapie).

2) Verbrühung und mehrfache RES- Blockade (3. Untergruppe)

a) Überlebende Tiere (Abb.2)

Die mehrmalige RES- Blockade verändert den Gewichtsverlauf in charakteristischer Weise. Der Gewichtsverlust am 1. Tag ist mit durchschnittlich 23 gr mehr als doppelt so groß als bei den nicht RES-blockierten, verbrühten Kontrolltieren. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,005$). Vom 3. Tag an zeigen die Tiere wieder eine normale Gewichtszunahme.

Durch die Behandlung mit Aldosteron läßt sich dieser abnorm hohe Gewichtsverlust nach der Verbrühung weitgehend verhindern. Die Tiere verlieren am 1. Tag nur noch 13 gr. Ihr Körpergewicht unterscheidet sich damit signifikant von dem der unbehandelten, RES-blockierten Tiere ($p < 0,05$). Gegenüber den nicht RES-blockierten Tieren besteht kein signifikanter Unterschied mehr.

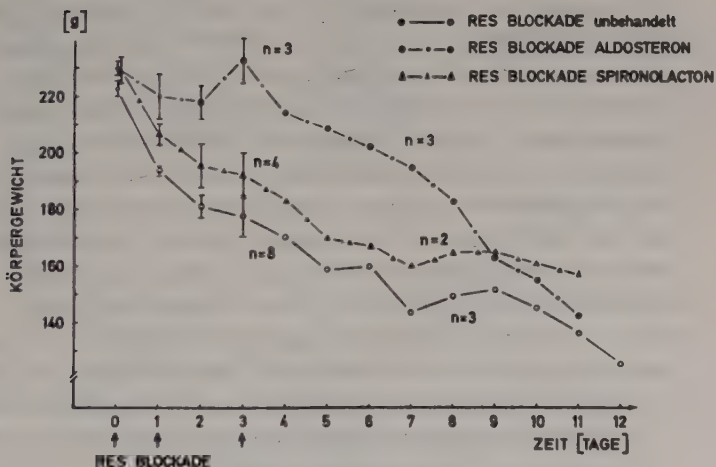
Die Therapie mit Spirolakton ruft in den ersten Tagen keine signifikanten Veränderungen des Gewichtsverlauf hervor. Vom 4. Tag an wird aber eine deutlich verzögerte Gewichtszunahme sichtbar. Am 11. Tag besteht bereits gegenüber den unbehandelten, RES-blockierten Tieren eine signifikante Differenz von durchschnittlich 24 gr ($p < 0,02$).

b) Verstorbene Tiere (Abb.3)

Der Gewichtsverlauf der während des Versuchs verstorbenen Tiere zeigt ein völlig anderes Bild. Bei den unbehandelten, RES-blockierten Tieren wird wieder am 1. Tag nach der Verbrühung ein sehr starker Gewichtsverlust von 29 gr sichtbar. Im Gegensatz zu den Überlebenden Tiere dieses Kollektivs vergrößert sich jedoch in den folgenden Tagen dieser Gewichtsverlust kontinuierlich.

Spirolakton vermag diese Bild nicht wesentlich zu verändern. Die Behandlung mit Aldosteron verringert dagegen auch bei die-

sen Tieren den anfänglichen Gewichtsverlust signifikant ($p < 0,005$ am 2. und 3. Tag). Die Tiere weisen am 2. Tag keinen weiteren Gewichtsverlust und am 3. Tag sogar eine leichte Zunahme des Körpergewichts auf. Vom 4. Tag an wird dann allerdings eine progressive Gewichtsabnahme wie bei den entsprechenden Tieren der anderen Kollektive sichtbar.



Körpergewicht der gestorbenen Ratten nach Verbrühung und mehrfacher RES-Blockade, Wirkung einer Aldosteron- bzw. Spironolactontherapie

II. Hauptgruppe

A) Versuchsmodell

Die akute Mortalität in den ersten 3 Tagen betrug konstant 0-6%. Ohne künstliche Infektion starb nach dem 3. Tag nach der Verbrühung

ung kein Versuchstier. Nach exogener Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* betrug die Spätmortalität in Kontrollversuchen 80%. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 16 Tagen. Die Tiere starben zwischen dem 14. und 18. Tag unter plötzlich eintretendem und deutlichem Gewichtsverlust. Aldosteron und Spirolakton hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit, während Prednisolon diese verkürzte. Eine entsprechende exogene Infektion von intakten Tieren bewirkte nur eine kurzfristige Gewichtsabnahme, wurde aber in allen Fällen überlebt.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung (8. Tag nach der Verbrühung) war der Allgemeinzustand aller Tiere mit Ausnahme einiger Tiere des Prednisolonkollektivs noch gut. Es waren vor allem noch keine Anzeichen eines progressiven Gewichtsverlustes feststellbar. Alle Tiere hatten zu diesem Zeitpunkt ein leicht reduziertes Körpergewicht von durchschnittlich 205 gr. Dieser Gewichtsverlust trat aber größtenteils schon vor der Infektion am 1. und 2. Tag nach der Verbrühung auf. Die Brandwunde wies bis zum 8. Tag eine weitgehend geschlossene Oberfläche auf, sodaß praktisch keine Flüssigkeitsverluste in Form von Exsudat feststellbar waren. Bei den untersuchten Tieren (8. Tag nach der Verbrühung) konnten makroskopisch keine infektionsbedingten Veränderungen an der Niere und den übrigen Organen festgestellt werden. Desgleichen blieben einzelne histologische Kontrolluntersuchungen am 8. Tag nach der Verbrühung ohne entsprechenden Befund.

B) Elektrolytwerte im Plasma (Abb.4, Abb.5, Tab.3)

a) intakte, nicht infizierte Tiere

Die Normalwerte der Na- und K- Konzentration im Plasma sind aus Tab.3 zu ersehen. Die Behandlung mit Spirolakton bewirkt keine signifikanten Veränderungen dieser Werte.

Die Applikation von Aldosteron führt dagegen zu einem signifikanten Abfall des Plasma-K-Spiegels auf 2,88 mval/l ($p < 0,005$).

Tab.3 Natrium- und Kaliumkonzentration im Plasma

Kollektiv	n	Na ⁺ (mval/l)	K ⁺ (mval/l)
Normaltiere	12	138, 2 ± 1, 1	3, 56 ± 0, 13
intakt - Aldosteron	6	139, 3 ± 0, 5	2, 88 ± 0, 14
intakt - Spirolakton	5	137, 1 ± 0, 8	3, 53 ± 0, 21
verbrüht unbehandelt	14	142, 8 ± 1, 7	3, 79 ± 0, 22
verbrüht - Aldosteron	10	142, 7 ± 1, 2	2, 78 ± 0, 15
verbrüht - Spirolakton	11	140, 2 ± 1, 1	3, 88 ± 0, 17
verbrüht - Prednisolon	8	144, 0 ± 2, 1	4, 14 ± 0, 28

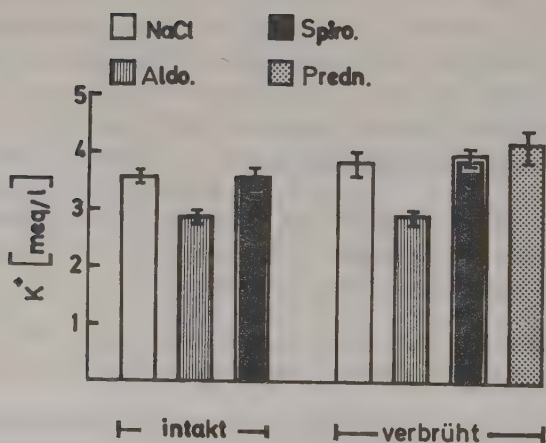
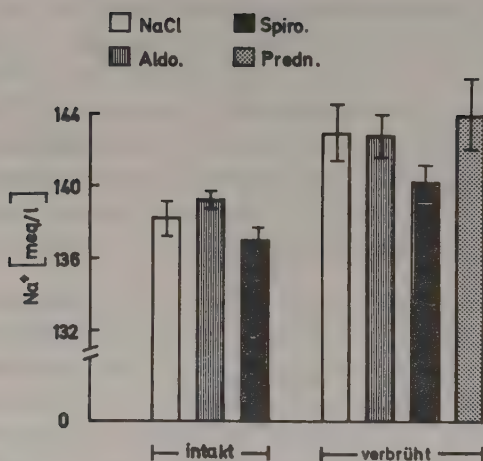
b) verbrühte und infizierte Tiere

Ohne Behandlung verursacht die infizierte Verbrühung einen Anstieg der Plasma-Na-Konzentration auf 142,8 mval/l ($p < 0,05$). Die K- Konzentration bleibt unverändert.

Aldosteron verändert den erhöhten Na- Wert nicht, senkt aber das Plasma-Kalium signifikant ($p < 0,005$).

Durch die Gabe von Spirolakton läßt sich der erhöhte Na- Spiegel im Plasma auf 140 mval/l senken. Dieser Wert unterscheidet sich von dem Normalwert bei den unverbrühten Tieren nicht mehr signifikant. Die K- Konzentration bleibt unverändert.

Prednisolon hat keinen Einfluß auf die Serumelektrolyte.



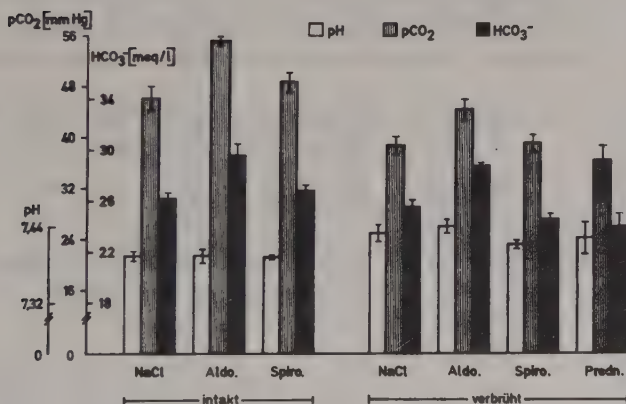
Natriumkonzentration (Abb.4) und Kaliumkonzentration (Abb.5) im Plasma bei verbrühten und intakten Ratten am 8. Tag nach 'der Verbrühtung bzw nach Behandlungsbeginn (NaCl: 0,9% ige NaCl-Lösung, Aldo: Aldosteron, Spiro: Spirolakton, Predn: Prednisolon)

C) Säure- Basenhaushalt (Abb.6, Tab.4)

a) intakte, nicht infizierte Tiere

Die Normalwerte des pH im arteriellen Blut, des $p\text{CO}_2$, des Standardbikarbonat, der Pufferbase und des Basenüberschuß sind aus Tab.4 zu ersehen. Die Behandlung mit Spirolakton bewirkt keine signifikanten Veränderungen dieser Werte.

Unter Aldosterontherapie steigt das Standardbikarbonat um 13% an ($p < 0,02$). Dies wird aber durch eine Erhöhung des $p\text{CO}_2$ um 19% ausgeglichen ($p < 0,01$), sodaß der pH des Vollblutes mit 7,395 konstant bleibt. Die Pufferbase und der Basenüberschuß sind ebenfalls erhöht ($p < 0,001$ bzw $p < 0,01$).



Säure- Basenhaushalt bei verbrühten und intakten Ratten am 8. Tag nach der Verbrüfung bzw nach Behandlungsbeginn (NaCl: 0,9% ige NaCl- Lösung, Aldo: Aldosteron, Spiro: Spirolakton, Predn: Prednisolon)

Tab. 4 : Säure-Basenhaushalt bei verbrühten und intakten Ratten am 8. Tag nach der Verbrühung bzw nach Behandlungsbeginn

Kollektiv	n	pH	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mval/l)	PB (mval/l)	BU (mval/l)
Normaltiere	9	7,394 ± 0,008	46,21 ± 0,93	26,19 ± 0,49	51,03 ± 0,47	2,33 ± 0,56
intakt - Aldosteron	6	7,395 ± 0,013	55,12 ± 0,73	29,67 ± 0,91	56,23 ± 0,92	5,95 ± 0,97
intakt - Spirolakton	5	7,392 ± 0,003	48,82 ± 1,56	26,78 ± 0,49	53,84 ± 0,82	2,88 ± 0,59
verbrüht - unbehandelt	14	7,429 ± 0,016	38,73 ± 1,50	25,52 ± 0,61	47,51 ± 0,83	1,27 ± 0,69
verbrüht - Aldosteron	10	7,440 ± 0,013	44,37 ± 1,85	28,75 ± 0,28	52,05 ± 0,72	4,91 ± 0,29
verbrüht - Spirolakton	8	7,411 ± 0,009	39,28 ± 1,36	24,68 ± 0,45	48,71 ± 0,71	0,36 ± 0,52
verbrüht - Prednisolon	8	7,432 ± 0,026	36,41 ± 2,58	23,99 ± 1,09	45,35 ± 0,93	0,59 ± 1,34

b) verbrüht und infizierte Tiere

Der pH des arteriellen Blutes liegt bei den verbrühten, unbehandelten Tieren etwas über dem Normalwert. Diese Erhöhung ist aber nicht signifikant. Der pCO_2 ist dagegen um 19% erniedrigt ($p < 0,01$). Auch das Standardbikarbonat (n. s.) und der Basenüberschuß ($p < 0,005$) weisen erniedrigte Werte auf.

Aldosteron verursacht eine deutliche Erhöhung des Standardbikarbonat und des pCO_2 ($p < 0,001$ bzw $p < 0,05$). Der pCO_2 und die Pufferbase sind im Vergleich zu dem entsprechend behandelten, intakten Kollektiv signifikant niedriger ($p < 0,005$). Die prozentuale Zunahme gegenüber den entsprechenden unbehandelten Tieren ist jedoch etwa gleich. Der pH liegt im Bereich der verbrühten, unbehandelten Tiere, ist jedoch gegenüber dem Normalwert erhöht ($p < 0,02$).

Spirolakton bewirkt keine wesentlichen Veränderungen gegenüber den unbehandelten, verbrühten Tieren. Beim Vergleich mit dem intakten Spirolaktonkollektiv erweisen sich jedoch nicht nur der pCO_2 und die Pufferbase ($p < 0,001$) sondern auch das Standardbikarbonat und der Basenüberschuß deutlich erniedrigt ($p < 0,001$).

Prednisolon hat keinen signifikanten Einfluß auf den Säure- Basenhaushalt bei den verbrühten Tieren.

D) Wasser- und Elektrolytausscheidung nach Belastung mit n/13 NaCl- Lösung

1) Urinvolumen (Tab.5)

a) intakte, nicht infizierte Tiere

Die Kontrollwerte für unbehandelte Normaltiere finden sich in Tabelle 5. In den ersten 6 Stunden zeigt sich eine deutliche

Wasserretention (Abb.7). Nach 9 Stunden steigt die Urinmenge um etwa 18% an ($p < 0,001$) und entspricht damit der zugeführten Flüssigkeitsmenge. Der 24h Wert ist auf Grund des längeren Beobachtungsintervalls stark erhöht, während sich nach weiteren 3 Stunden wieder eine deutliche Wasserretention bemerkbar macht.

Aldosteron erhöht bei den intakten Tieren den ersten Volumenwert um 13% ($p < 0,05$) (Abb.8). Die beiden folgenden Werte sind dagegen etwas erniedrigt, sodaß schon nach 6 Stunden in der kumulativen Ausscheidung keine Unterschiede gegenüber den Kontrollwerten mehr bestehen.

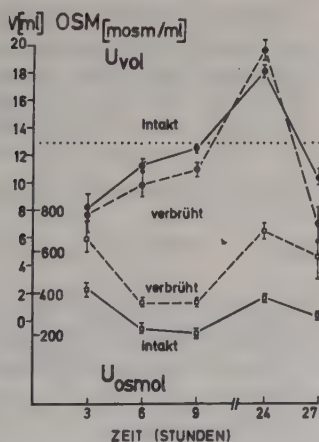
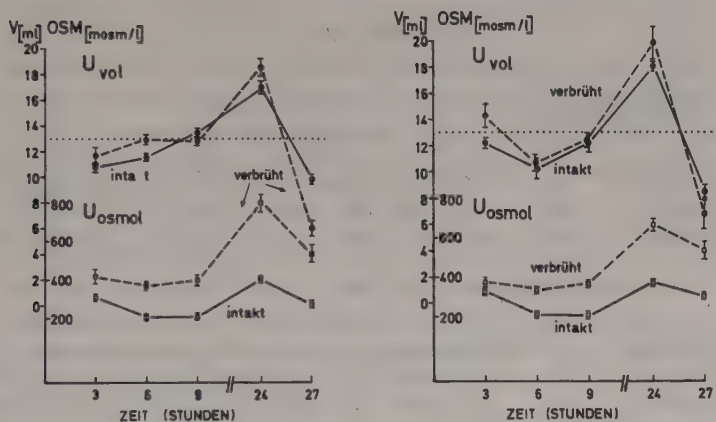
Spirolakton verursacht in den ersten 3 Stunden eine verstärkte Wasserretention, die den Kontrollwert um 25% übersteigt ($p < 0,05$) (Abb.9). Auch beim 9h Wert ist bei diesen Tieren immer noch eine leichte Flüssigkeitsretention feststellbar. Bei der kumulativen Ausscheidung kommt es dadurch nicht wie bei den Aldosterontieren zu einem Ausgleich gegenüber den Kontrollwerten, sondern die verminderte Flüssigkeitsausscheidung bleibt während des gesamten Versuchs nachweisbar.

b) verbrühte und infizierte Tiere

Die unbehandelten, verbrühten Tiere zeigen zunächst eine deutlich Wasserretention. Im Gegensatz zu den Normaltieren entspricht jedoch bereits nach 6 Stunden die Urinausscheidung der zugeführten Flüssigkeitsmenge (Abb.7). Die unbehandelten, verbrühten Tiere erreichen also 3 Stunden früher als die Normaltiere eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz (Abb.7).

Die Behandlung mit Aldosteron ruft bei den verbrühten Tieren ähnlich wie bei den intakten Tieren in den ersten 3 Stunden eine deutlich verstärkte Diurese hervor (Abb.8). Allerdings ist die Erhöhung der Volumenausscheidung mit 23% gegenüber den unbehandelten, verbrühten Tieren ($p < 0,05$) und mit 40% gegenüber dem Normalwert mehr als doppelt so groß. Im Anschluß daran zeigt sich eine verstärkte Flüssigkeitsretention, sodaß auch hier sich die

kumulative Ausscheidung vom 6h Wert an gegenüber den verbrühten Kontrolltieren nicht mehr unterscheidet.



Urinvolumen (U_{vol}) und Urinosmolarität (U_{osmol}) bei verbrühten und intakten Ratten nach fünfmaliger Belastung mit 13 ml n/13 NaCl-Lösung am 8. und 9. Tag nach der Verbrühung bzw nach Behandlungsbeginn (..... zugeführte Flüssigkeitsmenge)

Abb.7 : ohne Behandlung

Abb.8 : Aldosterontherapie

Abb.9 : Spirolaktontherapie

Tab.5 : Urinvolumen bei verbrühten und intakten Ratten nach fünfmaliger Belastung mit 13 ml n/13 NaCl-Lösung am 8. und 9. Tag nach der Verbrühung bzw nach Behandlungsbeginn

Urinvolumen (ml)

1. intakte Tiere

a) Einzelausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	10	10,8 ± 0,48	11,57 ± 0,34	13,5 ± 0,25	17,0 ± 0,53	9,8 ± 0,37
Aldosteron	10	12,2 ± 0,41	10,3 ± 0,83	12,2 ± 0,76	18,1 ± 0,37	9,5 ± 0,59
Spirolakton	10	8,2 ± 0,96	11,3 ± 0,48	12,5 ± 0,36	18,1 ± 0,42	10,4 ± 0,50

b) Kumulative Ausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	10	10,8 ± 0,48	22,4 ± 0,64	35,6 ± 0,73	52,7 ± 0,78	62,9 ± 1,10
Aldosteron	10	12,2 ± 0,41	22,3 ± 0,52	34,6 ± 0,98	52,6 ± 0,89	62,2 ± 1,27
Spirolakton	10	8,2 ± 0,96	19,5 ± 1,28	32,0 ± 1,52	50,1 ± 1,28	60,5 ± 1,41

2. Verbrühte, infizierte Tiere

a) Einzelausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	11	11,7 ± 0,63	12,9 ± 0,48	12,8 ± 0,31	18,6 ± 0,74	5,9 ± 0,66
Aldosteron	9	14,3 ± 0,97	10,7 ± 0,58	12,4 ± 0,64	19,9 ± 1,46	6,7 ± 1,12
Spirolakton	11	7,8 ± 1,42	9,9 ± 0,91	10,9 ± 0,48	19,7 ± 0,76	7,0 ± 1,24
Prednisolon	10	11,8 ± 0,38	9,5 ± 0,41	10,9 ± 0,53	19,0 ± 0,93	6,0 ± 0,92
Ro - 1 - 8307	9	6,1 ± 1,83	9,5 ± 1,49	11,1 ± 0,49	18,9 ± 1,01	7,5 ± 0,61
Ro 1 - 8307 } Aldosteron	5	12,7 ± 0,72	11,7 ± 0,55	13,6 ± 0,54	18,4 ± 0,83	7,3 ± 0,72

b) Kumulative Ausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	11	11,7 ± 0,63	23,9 ± 0,82	36,7 ± 0,90	55,9 ± 0,91	62,5 ± 1,21
Aldosteron	9	14,3 ± 0,97	24,4 ± 1,25	36,8 ± 1,75	57,6 ± 1,78	63,3 ± 2,16
Spirolakton	11	7,8 ± 1,42	18,0 ± 2,16	28,9 ± 2,46	48,6 ± 2,39	55,7 ± 2,50
Prednisolon	10	11,8 ± 0,38	21,2 ± 0,58	32,1 ± 1,03	50,9 ± 0,92	56,9 ± 1,46
Ro 1 - 8307	9	6,1 ± 1,83	15,7 ± 3,19	28,1 ± 3,76	47,6 ± 4,10	55,1 ± 3,97

Spirolakton führt bei den verbrühten Tieren zu einer verstärkten Wasserretention ($p < 0,025$), die in den ersten 3 Stunden etwa gleich, in den folgenden 6 Stunden aber deutlich größer ist als bei den intakten Spirolakton-Tieren (Abb.9)

Das Heparinoid Ro 1-8307 bewirkt wie Spirolakton in den ersten 9 Stunden eine starke Flüssigkeitsretention ($p < 0,02$). Auch nach 9 Stunden ist bei diesem Kollektiv die ausgeschiedene Urinmenge noch deutlich geringer als die zugeführte Flüssigkeitsmenge.

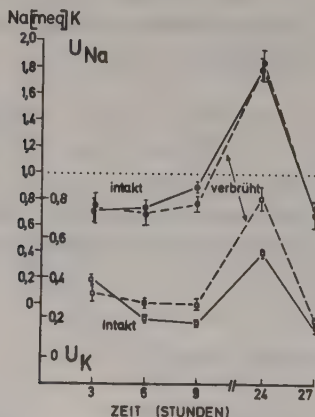
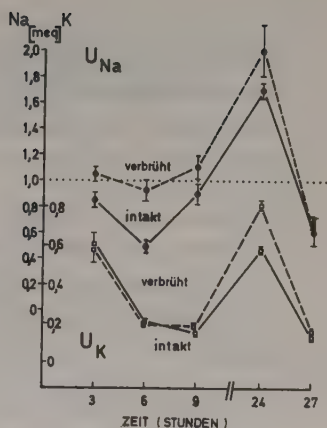
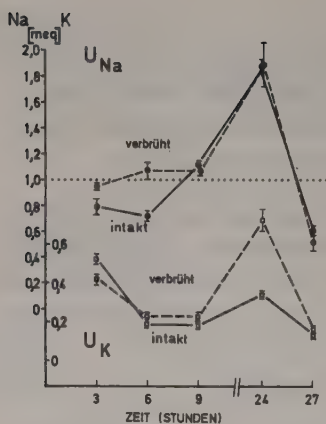
Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ro 1-8307 und Aldosteron scheiden die verbrühten Tiere in etwa gleiche Urinvolumina aus wie die unbehandelten, verbrühten Tiere. Die stark verminderte Volumenausscheidung nach Applikation von Ro 1-8307 läßt sich also durch Aldosteron verhindern.

Die Behandlung mit Prednisolon führt zu einer ausgeprägten Wasserretention beim 6h und 9h Wert. Diese ist sowohl gegenüber den verbrühten, unbehandelten Tieren ($p < 0,01$) als auch gegenüber den Normaltieren signifikant verstärkt ($p < 0,01$ bzw $p < 0,005$) und kommt auch bei der kumulativen Ausscheidung vom 6h Wert an deutlich zum Ausdruck.

2) Natrium-Ausscheidung (Tab.6)

a) intakte, nicht infizierte Tiere

Die unbehandelten, intakten Tiere zeigen nach 3 bzw 6 Stunden eine starke Na- Retention, die 20% bzw 28% der zugeführten Na-Menge beträgt (Abb.10). Erst nach 9 Stunden entspricht die Na-Ausscheidung der zugeführten Na- Menge. Die nächtliche Belastungspause führt zu einer beträchtlichen Na- Ausschwemmung, auf die am nächsten Morgen beim 27h Wert nach erneuter Na- Zufuhr eine verstärkte Na- Retention erfolgt.



Natriumausscheidung (U_{Na}) und Kaliumausscheidung (U_K) im Urin bei verbrühten und intakten Ratten nach fünfmaliger Belastung mit 13 ml n/13 NaCl-Lösung am 8. und 9. Tag nach der Verbrühung bzw nach Behandlungsbeginn (..... zugeführte Na- Menge)

Abb.10 : ohne Behandlung

Abb.11 : Aldosterontherapie

Abb.12 : Spirolaktontherapie

Aldosteron verursacht eine verstärkte Na- Retention (Abb.11). Diese wird allerdings erst nach 6 Stunden deutlich ($p < 0,025$) und

ist vor allem bei der kumulativen Ausscheidung vom 9h Wert an hochsignifikant ($p < 0,005$). Interessanterweise bleibt während der Belastungspause eine kompensatorische Mehrausscheidung von Na aus.

Durch die Behandlung mit Spirolakton läßt sich die Na- Ausscheidung der intakten Tiere in diesem Modell nicht wesentlich beeinflussen. Bis auf den 9h Wert, der etwas erniedrigt ist, unterscheiden sich die einzelnen Werte nicht signifikant von den entsprechenden Normalwerten.

b) verbrühte und infizierte Tiere

Bei den unbehandelten, verbrühten Tieren ergibt sich ein charakteristisch verändertes Bild. Eine Na- Retention in den ersten 6 Stunden läßt sich nicht mehr nachweisen. Die Tiere zeigen bereits von Versuchsbeginn an in etwa ein Gleichgewicht zwischen Na- Aufnahme und Na- Ausscheidung. Diese erhöhte Na- Ausscheidung in den ersten 6 Stunden ist signifikant ($p < 0,05$ bzw $p < 0,01$). Vom 9h Wert an stimmen die ausgeschiedenen Na- Mengen sehr gut mit den entsprechenden Normalwerten überein. In der kumulativen Bilanz wird dieses unterschiedliche Verhalten der verbrühten Tiere besonders deutlich. Die Na- Bilanz ist bei den verbrühten Tieren im Gegensatz zu den Normaltieren während des ersten Versuchstages völlig ausgeglichen (Abb.13). Die Erhöhung der Gesamtausscheidung des verbrühten Kollektivs ist vom 6h Wert an hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die Behandlung mit Aldosteron führt bei den verbrühten Tieren im Gegensatz zu den intakten Tieren nicht zu einer verstärkten Na- retention (Abb.11). Es zeigt sich sogar eher ein gegensätzlicher Aldostereffekt, da die kumulative Ausscheidung während des gesamten Versuchs gegenüber den unbehandelten, verbrühten Tieren leicht, wenn auch nicht signifikant erhöht ist. Die durch die infizierte Verbrühung hervorgerufenen Natriurese in den ersten 6 Stunden läßt sich also durch Aldosteron nicht verhindern. Beim

Tab.6 : Natriumausscheidung im Urin bei verbrühten und intakten Ratten nach fünfmaliger Belastung mit 13 ml n/13 NaCl-Lösung am 8. und 9. Tag nach der Verbrühung bzw nach Behandlungsbeginn

Na - Ausscheidung (mval)

1. intakte Tiere

a) Einzelausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	10	0,79 ± 0,07	0,72 ± 0,04	1,11 ± 0,03	1,87 ± 0,06	0,61 ± 0,04
Aldosteron	10	0,85 ± 0,06	0,59 ± 0,03	0,90 ± 0,08	1,69 ± 0,06	0,67 ± 0,06
Spirolakton	10	0,71 ± 0,09	0,73 ± 0,06	0,89 ± 0,04	1,79 ± 0,03	0,72 ± 0,52

b) Kumulative Ausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	10	0,79 ± 0,07	1,52 ± 0,07	2,63 ± 0,06	4,50 ± 0,06	5,12 ± 0,10
Aldosteron	10	0,85 ± 0,06	1,43 ± 0,07	2,33 ± 0,07	4,02 ± 0,10	4,69 ± 0,14
Spirolakton	10	0,71 ± 0,09	1,44 ± 0,12	2,33 ± 0,15	4,41 ± 0,37	4,84 ± 0,13

2. verbrühte, infizierte Tiere

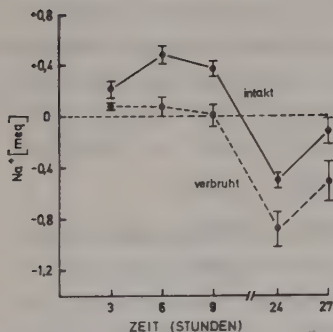
a) Einzelausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	11	0,95 ± 0,03	1,07 ± 0,07	1,07 ± 0,04	1,88 ± 0,17	0,52 ± 0,07
Aldosteron	9	1,05 ± 0,06	0,92 ± 0,08	1,10 ± 0,09	1,99 ± 0,20	0,60 ± 0,10
Spirolakton	11	0,73 ± 0,11	0,69 ± 0,08	0,76 ± 0,06	1,82 ± 0,12	0,59 ± 0,10
Prednisolon	10	1,12 ± 0,06	0,77 ± 0,04	0,87 ± 0,06	1,95 ± 0,16	0,55 ± 0,08
Ro 1 - 8307	9	0,50 ± 0,13	0,81 ± 0,13	0,93 ± 0,06	1,83 ± 0,17	0,59 ± 0,09
Ro 1 - 8307 Aldosteron	5	1,04 ± 0,12	0,94 ± 0,05	1,08 ± 0,05	1,74 ± 0,12	0,67 ± 0,94

b) Kumulative Ausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	11	0,95 ± 0,03	1,92 ± 0,08	2,99 ± 0,09	4,88 ± 0,14	5,51 ± 0,17
Aldosteron	9	1,05 ± 0,06	1,98 ± 0,10	3,08 ± 0,15	5,08 ± 0,20	5,54 ± 0,25
Spirolakton	11	0,73 ± 0,11	1,43 ± 0,18	2,19 ± 0,20	4,00 ± 0,18	4,70 ± 0,19
Prednisolon	10	1,12 ± 0,06	1,88 ± 0,05	2,76 ± 0,07	4,74 ± 0,12	5,29 ± 0,16
Ro 1 - 8307	9	0,50 ± 0,13	1,27 ± 0,25	2,47 ± 0,20	4,02 ± 0,30	4,61 ± 0,29

Vergleich mit den intakten und mit Aldosteron behandelten Tieren wird dieses unterschiedliche Verhalten der verbrühten Tiere noch deutlicher. Das verbrühte, mit Aldosteron behandelte Kollektiv scheidet in den ersten 24 Stunden während der einzelnen Sammelperioden signifikant mehr Na aus als das entsprechende intakte Kollektiv (3h: $p < 0,025$, 6h: $p < 0,001$, 9h: $p < 0,1$, 24h: $p < 0,005$) (Abb.11). In der kumulativen Bilanz wird daher die Differenz kontinuierlich größer und beträgt beim 24h Wert bereits 1 mval (3h: $p < 0,025$, ab 6h Wert: $p < 0,001$) (Abb.14).



Kumulative Natriumbilanz bei verbrühten und intakten Ratten nach fünfmaliger Belastung mit 13 ml n/13 NaCl-Lösung am 8. und 9. Tag nach der Verbrühung bzw nach Behandlungsbeginn. Der positive Bereich auf der Ordinate entspricht einer Natriumretention, der negative Bereich einem Natriumverlust

Abb.13 : ohne Behandlung

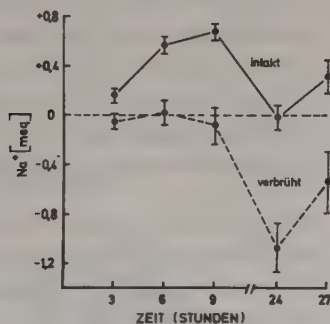


Abb.14 : Aldosterontherapie

Spirolakton verursacht bei den verbrühten Tieren eine deutliche Na- Retention. Diese ist gegenüber den unbehandelten, verbrühten Tieren signifikant ($p < 0,01$ bzw $p < 0,001$). Die Tiere habe beim 9h Wert mit 0,76 mval ausgeschiedenem Na noch kein Gleichgewicht

zwischen Na- Zufuhr und Na- Ausscheidung erreicht (Abb.12). In der kumulativen Bilanz steigt die retinierte Na- Menge in den ersten 9 Stunden bis auf 0,8 mval an und ist damit auch gegenüber dem Normalwert um 100% erhöht.

Das Heparinoid Ro 1-8307 führt ähnlich wie Spirolakton zunächst zu einer starken Na- Retention ($p < 0,005$). Diese wird jedoch während des Versuchsverlaufs schnell geringer und verschwindet beim 9h Wert fast völlig. Noch deutlicher wird dies in der kumulativen Bilanz. Im Gegensatz zu der progressiven Vergrößerung der retinierten Na- Menge bis auf 0,8 mval bei Spirolaktonbehandlung beträgt der entsprechende Wert bei Verabreichung von Ro 1-8307 nur noch etwa 0,5 mval.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ro 1-8307 und Aldosteron findet sich eine Natriumausscheidung wie bei den unbehandelten, verbrühten Tieren. Es gelingt also von Versuchsbeginn an, die durch das Heparinoid verursachte Na- Retention mit Hilfe von Aldosteron praktisch vollständig zu verhindern.

Prednisolon verursacht in den ersten 3 Stunden einen leichten, aber nicht signifikanten Anstieg der Na- Ausscheidung. Beim 6h Wert und beim 9h Wert zeigt sich jedoch beim Vergleich mit den verbrühten, unbehandelten Tieren eine deutliche Na- Retention ($p < 0,005$ bzw $p < 0,002$). Innerhalb der ersten 9 Stunden hat sich also noch kein Gleichgewicht zwischen Na- Aufnahme und Na- Ausscheidung eingestellt.

3) Kalium- Ausscheidung (Tab.7)

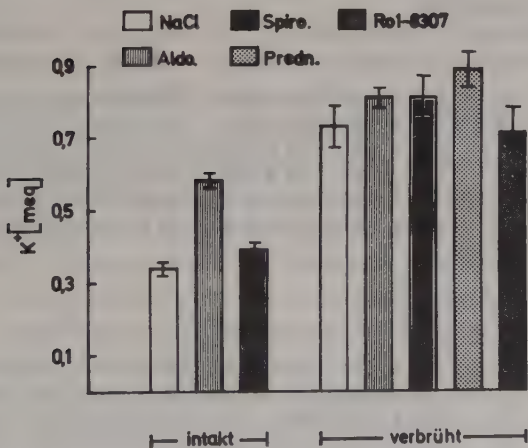
a) intakte, nicht infizierte Tiere

Die Normalwerte der K- Ausscheidung sind aus Tabelle 7 zu ersehen. Nach einer anfänglich hohen K- Exkretion zeigt sich beim 6h und 9h Wert ein starker Rückgang auf etwa 35% des Ausgangswertes (Abb.10).

Während der 15-stündigen Belastungspause steigt der absolute Wert der ausgeschiedenen K- Menge zwar an, bei Berücksichtigung der verlängerten Dauer der untersuchten Periode ergibt sich aber, daß die pro Zeiteinheit ausgeschiedene K- Menge beträchtlich unter den vorhergehenden Werten liegt.

Durch die Behandlung mit Aldosteron wird die K- Ausscheidung in den ersten 3 Stunden um 16% erhöht. Der 6h und 9h Wert unterscheiden sich nicht von den entsprechenden Normalwerten. Sehr auffällig ist der Anstieg des 24h Wertes ($p < 0,001$) (Abb.15). Die K- Ausscheidung beträgt hier 170% des Normalwertes.

Spirolakton reduziert die K-Ausscheidung in den ersten 3 Stunden auf 75% des Normalwertes ($p < 0,01$) (Abb.12). Die übrigen Werte sind praktisch unverändert.



Kaliumausscheidung im Urin bei verbrühten und intakten Ratten während der Belastungspause (24h Wert) am 8. Tag nach der Verbrüfung bzw nach Behandlungsbeginn (NaCl: 0,9% ige NaCl-Lösung, Aldo: Aldosteron, Spiro: Spirolakton, Predn: Prednisolon)

Tab.7 : Kaliumausscheidung im Urin bei verbrühten und intakten Ratten nach fünfmaliger Belastung mit n/13 NaCl-Lösung am 8. und 9. Tag nach der Verbrühung bzw nach Behandlungsbeginn

K - Ausscheidung (mval)

1. intakte Tiere

a) Einzelausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	10	0,52 ± 0,03	0,19 ± 0,02	0,18 ± 0,01	0,34 ± 0,02	0,14 ± 0,01
Aldosteron	10	0,61 ± 0,05	0,21 ± 0,01	0,15 ± 0,02	0,58 ± 0,02	0,16 ± 0,02
Spirolakton	10	0,39 ± 0,03	0,19 ± 0,01	0,17 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,14 ± 0,01

b) Kumulative Ausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	10	0,52 ± 0,03	0,73 ± 0,04	0,91 ± 0,05	1,28 ± 0,07	1,42 ± 0,08
Aldosteron	10	0,61 ± 0,05	0,81 ± 0,06	0,96 ± 0,07	1,53 ± 0,06	1,70 ± 0,08
Spirolakton	10	0,39 ± 0,03	0,58 ± 0,04	0,75 ± 0,05	1,12 ± 0,06	1,28 ± 0,06

2. verbrühte, infizierte Tiere

a) Einzelausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	11	0,42 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,73 ± 0,06	0,16 ± 0,02
Aldosteron	9	0,58 ± 0,07	0,20 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,81 ± 0,03	0,16 ± 0,02
Spirolakton	11	0,32 ± 0,05	0,27 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,81 ± 0,06	0,10 ± 0,02
Prednisolon	10	0,55 ± 0,06	0,19 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,89 ± 0,05	0,19 ± 0,02
Ro 1 - 8307	9	0,29 ± 0,06	0,18 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,71 ± 0,07	0,15 ± 0,02
Ro 1 - 8307 } Aldosteron	5	0,47 ± 0,04	0,21 ± 0,04	0,19 ± 0,01	0,79 ± 0,06	0,25 ± 0,06

b) Kumulative Ausscheidung

	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	11	0,42 ± 0,03	0,63 ± 0,05	0,83 ± 0,06	1,56 ± 0,06	1,73 ± 0,06
Aldosteron	9	0,58 ± 0,07	0,83 ± 0,07	1,02 ± 0,08	1,83 ± 0,09	1,94 ± 0,11
Spirolakton	11	0,32 ± 0,05	0,61 ± 0,08	0,88 ± 0,10	1,69 ± 0,12	1,78 ± 0,14
Prednisolon	10	0,55 ± 0,06	0,74 ± 0,07	0,99 ± 0,08	1,91 ± 0,11	2,10 ± 0,12
Ro 1 - 8307	9	0,29 ± 0,06	0,47 ± 0,09	0,64 ± 0,11	1,41 ± 0,14	1,56 ± 0,15

b) verbrühte und infizierte Tiere

Die verbrühten, unbehandelten Tiere scheiden in den ersten 3 Stunden 19% weniger K aus als die Normaltiere ($p < 0,025$) (Abb.10). Im Gegensatz dazu ist die K- Ausscheidung in den folgenden 6 Stunden vergleichsweise etwas erhöht und beträgt immerhin noch 55% des Ausgangswertes, während es normalerweise zu einer Reduktion der K- Exkretion beim 6h und 9h Wert bis auf 35% kommt. Im Verlauf der nächtlichen Belastungspause steigt die K- Ausscheidung sehr stark an und erreicht 215% des Normalwertes ($p < 0,001$) (Abb.15).

Aldosteron erhöht die K- Ausscheidung während der ersten 3 Stunden um 38% (n.s.). Die übrigen Werte zeigen keine Veränderungen gegenüber den Kontrollwerten bei unbehandelten, verbrühten Tieren. Beim Vergleich mit dem intakten Aldosteronkollektiv lassen sich in den ersten 9 Stunden keine Unterschiede feststellen, der 24h Wert ist jedoch um 40% erhöht ($p < 0,001$) (Abb.11, Abb.15).

Spirolakton verringert die K- Ausscheidung der verbrühten Tiere zunächst wie bei den intakten Tieren auf etwa 78% des Kontrollwertes. Allerdings läßt sich dieser Effekt wegen der größeren Streubreite der Einzelwerte statistisch nicht sichern. Gegenüber den intakten, mit Spirolakton behandelten Tieren ist die K- Ausscheidung jedoch in den folgenden 6 Stunden um 37% bzw 58% erhöht (6h: $p < 0,05$, 9h: $p < 0,005$) (Abb.12). Diese erhöhte K- Exkretion beim 6h und 9h Wert läßt sich auch gegenüber den unbehandelten, intakten Tieren statistisch sichern ($p < 0,05$ bzw $p < 0,005$). Beim Vergleich mit dem verbrühten Aldosteronkollektiv wird deutlich, daß bei den verbrühten Tieren die Wirkung der jeweiligen Behandlung stark vom Zeitpunkt der Untersuchung abhängt. Nach der anfänglich deutlich erhöhten K- Ausscheidung der Aldosterontiere ($p < 0,02$) zeigt sich in den folgenden 6 Stunden eine Umkehr dieses Verhaltens; d.h. die mit Spirolakton behandelten Tiere scheiden jetzt (6h und 9h Wert) signifikant mehr K aus als das Aldosteronkollektiv (6h: $p < 0,05$, 9h: $p < 0,005$).

Durch das Heparinoid wird die K- Ausscheidung in den ersten 3 Stunden um 31% verringert. Dies entspricht in etwa dem Effekt von Spirolakton. Im Gegensatz zu dem verbrühten, mit Spirolakton behandelten Kollektiv findet sich aber nach Applikation von Ro 1-8307 keine Erhöhung der K- Exkretion beim 6h und 9h Wert. Die hohe K- Ausscheidung während der Belastungspause (24h Wert) läßt sich auch durch das Heparinoid nicht verhindern (Abb.15).

Bei Kombination von Ro 1-8307 und Aldosteron entspricht die K- Ausscheidung wieder in etwa der von unbehandelten, verbrühten Tieren.

Prednisolon führt beim 3h und 24h Wert zu einer erhöhten K- Ausscheidung (3h: $p < 0,05$, 24h: $p < 0,05$). Die übrigen Werte zeigen keine Veränderungen.

4) Urinosmolarität (Tab.8)

a) intakte, nicht infizierte Tiere

Die Urinosmolarität bei intakten, unbehandelten Tieren während der einzelnen Sammelperioden ist aus Tabelle 8 bzw Abbildung 7 zu ersehen.

Aldosteron verändert die Urinosmolarität nicht wesentlich. Spirolakton verursacht eine deutliche Erhöhung der Urinosmolarität während der ersten 3 Stunden. Die übrigen Werte liegen im Normbereich.

b) verbrühte und infizierte Tiere

Die Urinosmolarität ist bei verbrühten, unbehandelten Tieren während der gesamten Beobachtungsdauer deutlich erhöht. Der zeitliche Verlauf der Urinosmolarität während des Versuchs entspricht jedoch dem bei Normaltieren (Abb.7).

Tab.8 : Urinosmolarität bei verbrühten und intakten Ratten nach
fünfmaliger Belastung mit 13 ml n/13 NaCl-Lösung am 8.
und 9. Tag nach der Verbrühtung bzw nach Behandlungsbeginn

Urinosmolarität (mosm/l)						
1) intakte Tiere						
	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	10	311 ± 11	208 ± 8	217 ± 4	409 ± 8	271 ± 6
Aldosteron	10	329 ± 8	216 ± 8	207 ± 8	372 ± 7	308 ± 11
Spirolakton	10	421 ± 39	227 ± 12	207 ± 4	378 ± 13	284 ± 9
2) verbrühte, infizierte Tiere						
	n	3 h	6 h	9 h	24 h	27 h
unbehandelt	11	422 ± 41	376 ± 20	396 ± 29	802 ± 55	768 ± 99
Aldosteron	9	379 ± 25	341 ± 16	366 ± 25	663 ± 34	536 ± 55
Spirolakton	11	725 ± 116	359 ± 20	359 ± 20	708 ± 44	681 ± 122
Prednisolon	10	413 ± 29	358 ± 13	349 ± 10	659 ± 20	667 ± 38
Ro 1-8307	9	906 ± 207	476 ± 63	335 ± 12	702 ± 39	526 ± 59

Aldosteron verändert die Urinosmolarität nicht wesentlich. Spirolakton bzw Ro 1-8307 bewirken während der ersten 3 Stunden einen starken Anstieg der Urinosmolarität ($p < 0,05$).

Die Gesamtmenge an osmotisch wirksamer Substanz, die im Urin ausgeschieden wird, ist bei den verbrühten Tieren generell vergrößert. Die Erhöhung der Urinosmolarität und der ausgeschiedenen Menge an osmotisch wirksamer Substanz ist allerdings nur zu einem Teil durch die unterschiedliche Na- und K- Ausscheidung bedingt. Die ausgeschiedene Na- und K- Menge mit den dazugehörigen einwer-

tigen Anionen: beträgt bei den verschiedenen verbrühten Kollektiven - unter Vernachlässigung des Aktivitätsfaktors - in den ersten 9 Stunden meist zwischen 55% und 65% der gesamten osmotisch wirksamen Substanz im Urin. Bei intakten Tieren schwankt dieser Wert dagegen zwischen 70% und 85%.

Diskussion:

I) Protektive Kortikoidtherapie bei Verbrühungen

A) Frühmortalität

1) Adrenalektomie

Adrenalektomierte Tiere reagieren auf Belastungen verschiedenster Art viel empfindlicher als Normaltiere (9,62,145,185,206). Diese erhöhte Empfindlichkeit ist vor allem gegenüber Toxinen sehr stark ausgeprägt. Die Letaldosis von *S. enteritidis* - Endotoxin ist zum Beispiel gegenüber Normaltieren um das tausendfache verringert (62). Wie in diesen Versuchen deutlich wird, verursacht die Adrenalektomie auch bei Verbrühungen einen starken Anstieg der akuten Mortalität. Eine durch die Adrenalektomie bedingte Hypovolämie bzw ein Na- Mangel kann als Ursache der erhöhten Mortalität mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Mittels des Wasserbelastungstestes, der Gabe von 0,9 % iger NaCl- Lösung als Trinkwasser und der Flüssigkeitstherapie nach der Verbrühung wurden die progressiven Na- und Wasserverluste der adrenalektomierten Tiere vermutlich sogar überschießend ausgeglichen. In ähnlicher Weise konnte auch You (203) die hohe Mortalität von verbrühten, adrenalektomierten Ratten trotz intensiver Volumentherapie mit 0,9 % iger NaCl- Lösung nicht verringern. Die Adrenalektomie greift also unabhängig von dem durch sie verursachten Na- und Wasserverlust noch an einer anderen Stelle in das Schockgeschehen ein. Neben einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber potentiellen Toxinen ist dabei auch an eine verminderte Reaktivität der Gefäße auf körpereigene pressorische Substanzen (38) zu denken.

Durch eine hochdosierte Aldosterontherapie läßt sich die stark erhöhte Mortalität der adrenalektomierten Tiere weitgehend verhindern. Die Wirkungslosigkeit einer Therapie mit 0,9% iger NaCl-

Lösung läßt vermuten, daß der protektive Effekt des Aldosteron in diesem Modell vermutlich nicht auf seiner natriumretinierenden Wirkung beruht. Möglicherweise spielt dagegen der Einfluß des Aldosteron auf die Gefäßreaktivität (20,38,177) eine bedeutendere Rolle. Schließlich muß vor allem auch die starke protektive Wirkung des Aldosteron gegenüber verschiedenen Endo- und Exotoxinen (20,82,84,102,103) in Erwägung gezogen werden.

Unabhängig von der Frage nach der Wirkungsweise wird in diesem Modell auf jeden Fall deutlich, daß nicht nur die Glukokortikoide, sondern auch Aldosteron einen protektiven Effekt bei Verbrühungen haben kann. Ob allerdings pharmakologische Aldosterondosen auch bei Normaltieren mit reaktiv erhöhtem endogenen Kortikoidspiegel einen derartigen Effekt bei Verbrühungen besitzen, läßt sich aus diesen Befunden nicht schließen. Eine Klärung dieser Frage ergeben u.U. die Versuche mit RES-Blockade.

2) a) RES- Blockade

Das Retikuloendotheliale System (RES) ist nicht nur für die Phagozytose von Blutbestandteilen wie Fibrin, Bakterien und Zelltrümmer verantwortlich (14,22), sondern auch für die Phagozytose und Entgiftung verschiedenartiger Toxine (107,135,139, 189,206). Durch Injektion von kolloidaler Kohle ist es möglich, die Phagozytoseleistung (21,27) und die Entgiftungskapazität (199) des RES zeitweise stark zu verringern, ohne dabei den übrigen Organismus zu schädigen. Kolloidale Kohle ist weitgehend atoxisch und führt auch bei Verdoppelung der hier versandten Dosis bei Normaltieren nur zu einer kurzfristigen Hypernoe.

Die stark erhöhte Mortalität der RES- blockierten, unbehandelten Tiere weist auf die enorme Bedeutung eines intakten RES beim Verbrennungsschock hin. Ähnliche Ergebnisse konnten von Lemperle (109) und Lawrence (107) gefunden werden. Entsprechend der oben

diskutierten Funktion des RES dürfte die hohe Mortalitätsrate unter anderem auf die verstärkte Wirkung verschiedener toxischer Faktoren zurückzuführen sein.

Welche Toxine in diesem Modell für die hohe Mortalitätsrate verantwortlich sind, läßt sich nicht eindeutig klären. Zum Teil handelt es sich vermutlich um Substanzen, die auch bei Schockzuständen anderer Genese in den Kreislauf gelangen (36,91,118,129,201). Die Rolle der bakteriellen Endotoxine war dabei lange Zeit umstritten (113,123). In neuester Zeit konnte jedoch nachgewiesen werden, daß auch beim Verbrennungsschock bakterielle Endotoxine den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen können (42,61). Es liegen ferner Hinweise dafür vor, daß beim Verbrennungsschock noch andere Toxine wirksam werden. Bailey (10) konnte z.B. mit einem spezifischen Verbrennungsserum in der Schockphase deutliche Effekte erzielen. Eine größere Bedeutung könnten im Schockstadium neben bakteriellen und verbrennungsspezifischen Toxinen aus der Haut (81,117,153) vor allem toxisch veränderte Blutbestandteile spielen. Godfraind (76) konnte nachweisen, daß verschiedene Blutbestandteile toxische Eigenschaften aufweisen, wenn sie über 80°C erhitzt werden. Das von Schoenenberger (159) isolierte Verbrennungstoxin spielt in diesem Modell aus versuchs-technischen Gründen (178) keine Rolle. Auf eine strenge Trennung der Begriffe "Verbrennung" und "Verbrühung" wird in dieser Arbeit jedoch trotz der bestehenden pathophysiologischen Unterschiede verzichtet, da nicht nur ~~die~~ bakterielle, sondern auch verbrennungsspezifische Toxine (76,153) bei Verbrennungstemperaturen unter 100°C entstehen können, und auch die allgemeinen Elektrolytstörungen jeweils weitgehend ähnlich sind.

b) Aldosterontherapie

Durch hohe Aldosterondosen läßt sich in diesem Modell die deletäre Wirkung der RES-Blockade beim Verbrennungsschock weitgehend verhindern. Die Wirkung des Aldosteron auf den Elektrolythaushalt scheint dabei keine wesentliche Rolle zu spielen, da in der akuten Phase der Verbrennungskrankheit ohnehin eine

eine enorm hohe Na- und Wasserr retention vorliegt (1,5,15,66). Dementsprechend zeigte Aldosteron in Vorversuchen keinen derartig protektiven Effekt, wenn die Schockmortalität nicht durch RES-Blockade, sondern durch Vergrößerung der verbrühten Hautoberfläche und damit der ödembedingten Hypovolämie erhöht wurde. Im Hinblick auf die Wirkung der RES-Blockade dürfte der Effekt des Aldosteron daher am ehesten auf die Wirkungsmechanismen zurückzuführen sein, die bisher unter dem Begriff "antitoxisch" zusammengefaßt wurden.

Die antitoxische Aktivität des Aldosteron konnte von verschiedenen Arbeitsgruppen beim Endotoxinschock und nach Applikation von Tetanus-Exotoxin nachgewiesen werden (20,82,84,85,103). Andererseits gelang es aber anderen Autoren nicht, entsprechend protektive Effekte mit Aldosteron zu erzielen (70). Diese widersprüchlichen Ergebnisse dürften aber z.T. auf Unterschiede in Zeitpunkt und Art der Applikation sowie auf eine unterschiedliche Dosierung zurückzuführen sein (84,85,195).

Der Wirkungsmechanismus des Aldosteron läßt sich in diesem Modell nicht eindeutig klären. Ob Aldosteron eine direkte Wirkung auf die hier diskutierten toxischen Faktoren hat, bleibt völlig unklar. Ein entsprechender Effekt wurde (nämlich) beim Endotoxinschock nachgewiesen (84). Im Hinblick auf die Versuchsbedingungen muß auch eine Beeinflussung des RES in Betracht gezogen werden. Nach Nicol (132) und Rasche (143) bewirken Mineralokortikoide im Gegensatz zu Glukokortikoiden in höherer Dosierung keine Depression des RES, sondern eine mehr oder weniger starke Stimulation der Phagozytoseaktivität. Eine derart erhöhte RES-Aktivität ist häufig mit einer vermehrten Resistenz in verschiedenen Schockmodellen und gegenüber Toxinen verbunden (3,109,146). Ob allerdings ein direkter Effekt auf des RES so schnell wirksam werden kann, daß er die Schockmortalität beeinflusst, ist ungewiss. Die Wirkung des Aldosteron auf die Gefäßreaktivität (38) muß ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Aldosteron ist z.B. in der Lage, beim Endotoxinschock die Gefäßreaktivität ge-

genüber Adrenalin wiederherzustellen (20) und die pressorische Wirkung des Angiotensin II zu potenzieren (177). Ob Aldosteron zusätzlich wie die Glukokortikoide einewasodilatatorischen Effekt (80,142,184) bzw eine stabilisierende Wirkung auf die Lysosomenmembran (75,175) hat, ist unbekannt.

c) Spirolaktontherapie

Spirolakton hat nach Selye (165) eine starke "katatoxische" Wirkung bei verschiedenartigen Intoxikationen. Die jeweiligen Toxine werden bei entsprechend behandelten Tieren auf Grund einer erhöhten Enzymaktivität in der Leber (182) schneller abgebaut. In diesem Modell ist der protektive Effekt von Spirolakton nur gering. Dies darf aber nicht mit einer generellen Wirkungslosigkeit gegenüber den hier diskutierten Toxinen gleichgesetzt werden. Vermutlich kann sich die katatoxische Aktivität des Spirolakton in der Schockphase nicht auswirken, da die Induktion einer erhöhten metabolischen Aktivität in der Leber eine gewisse Zeit beansprucht.

B) Spätmortalität

1) RES- Blockade

Die Wirkung einer mehrfachen RES- Blockade hängt von der Dosierung, der Häufigkeit und dem Zeitpunkt der Applikation der "Blockade"- Lösung ab (56,64). Fine (64) konnte zwar bei wiederholter RES- Blockade nach 10 Tagen eine gewisse Toleranz gegenüber dem Blockademittel und eine erhöhte Resistenz der Tiere z.B. im Schock nachweisen. Auf Grund der vorliegenden Versuchsanordnung kann man aber annehmen, daß die Kohleinjektionen am 2. und 4. Tag nach der Verbrühung die Wirkung der ersten RES- Blockade verstärken. Zudem ist bekannt, daß die primäre RES- Blockade nach Verbrennungen durch Applikation verschiedenartiger Substanzen erheblich

verlängert wird (110). Die stark erhöhte Spätmortalität der Tiere mit RES- Blockade macht deutlich, daß auch in den ersten Tagen nach der Verbrühung die Funktion des RES für den weiteren Verlauf der Verbrennungskrankheit von enormer Wichtigkeit ist. Dementsprechend könnte u.U. die von verschiedenen Autoren (100, 183) gefundene erhöhte Mortalität nach ALG- Therapie bei schweren Verbrühungen - zumindest teilweise - auf die RES- depressorische Wirkung dieser Substanz (168) zurückzuführen sein.

Die eigentliche Todesursache der Tiere in dieser Phase der Verbrennungskrankheit ist von großem Interesse. Verbrennungsbedingte Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes dürften keine entscheidende Rolle spielen, da nicht blockierte, verbrühte Tiere praktisch keine Spätmortalität aufweisen.

Da das RES auch für die Phagozytose und Lyse von Bakterien (22, 125, 191) verantwortlich ist, muß ferner eine Infektion in Betracht gezogen werden. Die durch die kolloidale Kohle verringerte Phagozytoseaktivität in Leber und Milz scheint jedoch die Clearance von Bakterien aus dem Blut nicht wesentlich zu beeinflussen (150), da andere Gewebe diese Aufgabe übernehmen. Desgleichen konnte auch bei verbrühten Ratten mit deutlicher Schädigung des RES von Leber und Milz zunächst keine verringerte Clearance von Bakterien aus dem Blut beobachtet werden (125). Nur die Bakteriolyse in Leber und Milz war bei diesen Tieren durch die Verbrühung verzögert.

Die bereits am 2. Tag nach der Verbrühung eintretende progressive Verschlechterung des Allgemeinzustandes der unbehandelten, RES- blockierten Tiere spricht ebenfalls gegen eine Infektion als primäre und alleinige Ursache der Spätmortalität. Bei verbrannten Ratten tritt nämlich, auch wenn die Brandwunde unmittelbar nach der Verbrennung künstlich mit *Pseudomonas aeruginosa* infiziert wird, erst am 4. Tag eine Bakteriämie auf (54). Eine spontane Infektion des Verbrennungsödems zeigt sich aber erst

nach 48 Stunden (92), sodaß bei den Tieren in diesem Modell eine Bakteriämie - wenn überhaupt - noch später eintreten dürfte. Ferner ließ sich in Vorversuchen bei verbrühten, nicht RES- blockierten Ratten, die mit *Pseudomonas aeruginosa* infiziert worden waren, nach einer bestimmten Latenzzeit mit gleichbleibendem Gewicht meist ein plötzlicher Gewichtsverlust feststellen, auf den praktisch immer innerhalb von 3 bis 4 Tagen der Tod folgte. Im Gegensatz dazu dauerte bei den verstorbenen, RES- blockierten Tieren die progressive Verschlechterung des Allgemeinzustandes erheblich länger, sodaß ein weitaus stärkerer Marasmus auftrat. - Ein Vergleich mit diesen exogen infizierten Tieren erscheint zulässig, da auch spontane Infektionen bei verbrühten Ratten meist durch diesen Keim hervorgerufen werden (109).

Auch der protektive Effekt des Aldosteron macht deutlich, daß eine Infektion, wie sie sicher bei einem Teil der gestorbenen Tiere nachgewiesen werden kann, eher eine Folge des schlechten Allgemeinzustandes ist, und nicht die einzige und primäre Ursache der hohen Spätmortalität darstellt. Dementsprechend ließ sich auch bei dem Verbrennungsmodell, bei dem ausschließlich die Infektion für die hohe Spätmortalität verantwortlich war (II. Hauptteil), durch Aldosteron die mittlere Überlebenszeit in keiner Weise beeinflussen.

Die hohe Mortalität der RES- blockierten Tiere dürfte also auch in der Spätphase durch eine verstärkte Wirkung toxischer Faktoren zustande kommen. Ob es sich dabei um bakterielle Toxine bzw. toxische Stoffwechselprodukte (36,42,61,117,171) oder um verbrennungsspezifische Toxine (76,81,153) in diesem Modell handelt, ist noch unbekannt.

2) Aldosterontherapie

Der deutliche protektive Effekt des Aldosteron kommt in Anbetracht der diskutierten Ursachen der Spätmortalität vermutlich auch in dieser Phase über ähnliche Wirkungsmechanismen zustande

wie in der Schockphase (s.S.40). Die Wirkung des Aldosteron auf den Gewichtsverlauf, der bei Ratten einen empfindlichen Parameter für den Allgemeinzustand darstellt, kann nicht auf eine verstärkte Na- und Wasserretention zurückgeführt werden, da bei nicht RES- blockierten, intakten Tieren kein derartiger Einfluß auf das Gewicht festgestellt werden konnte. Eine interessante Parallele zu der hier beschriebenen Wirkung des Aldosteron findet sich bei Struckmeyer (183). Diese Autorin konnte bei verbrühten Ratten die hohe Mortalität nach ALG- Therapie, die u.U. auch auf eine RES- Depression zurückzuführen ist, ebenfalls mit Aldosteron senken.

3) Spirolaktontherapie

Spirolakton wirkt auch in der Spätphase in diesem Modell nur gering protektiv. Der katatoxische Effekt scheint also bei Verbrühungen mit RES- Blockade zumindest in den ersten Tagen keine entscheidende Bedeutung zu haben. Allerdings besteht die Möglichkeit, daß die hier verwandte Dosis zu hoch und bereits selbst zum Teil toxisch war. Darauf weist vor allem die stark verzögerte Gewichtszunahme der Tiere dieses Kollektivs hin. Die diuretische Wirkung des Spirolakton kann dafür nicht verantwortlich gemacht werden, da die Gewichts Differenz am 11. Tag bereits über 20 gr beträgt.

4) Relevanz des Modells

Schwere Verbrennungen verursachen eine starke Depression des RES mit Verringerung der Phagozytose- und Entgiftungskapazität (110, 111, 125, 148, 157). Diese kommt durch eine Verringerung der Leberdurchblutung (205), eine toxische bzw hypoxische Schädigung des RES (135, 194, 205) und durch eine Verarmung an Opsoninen (26, 122) zustande. Die Injektion von kolloidaler Kohle ruft ähnliche Effekte hervor. Die RES- Blockade verstärkt also in diesem Modell vermutlich einzelne pathophysiologisch wichtige Faktoren, die

normalerweise bei schweren Verbrennungen mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit eine Rolle spielen, deren Bedeutung aber auf Grund der gleichzeitigen Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes nur schwer beurteilt werden kann. Insofern ist auch die protektive Wirkung des Aldosteron im Hinblick auf die hohe Mortalität nach schweren Verbrennungen von großem Interesse. Allerdings sind noch intensive Untersuchungen nötig, um die mögliche Bedeutung dieser Substanz in anderen Modellen zu verifizieren und besser zu verstehen. Dies gilt insbesondere für die Dosierung, da der protektive Effekt dieses Steroids vermutlich nur innerhalb eines engen Dosisbereichs wirksam wird (85,195) und man bei Beeinflussung des RES in Abhängigkeit von der Dosis möglicherweise sowohl negative als auch positive Effekte erzielen kann (86).

II) Veränderungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes in der Spätphase bei infizierten Verbrühungen

A) Versuchsmodell

Verbrühte, unbehandelte Ratten weisen im Gegensatz zu anderen Versuchstieren (117) praktisch keine infektionsbedingte Spätmortalität auf (4,124). Ferner treten in diesem Modell keine wesentlichen Exsudatverluste auf, sodaß sich die Tiere nach der Verbrühung wieder relativ rasch erholen. Im Gegensatz dazu befinden sich Patienten mit schweren Verbrennungen bzw Verbrühungen auf Grund der fast immer vorhandenen lokalen Infektion und der dauernden großen Exsudat- und insensiblen Wasserverluste in einem kontinuierlichen "Stress"- Zustand (11,101,197). Da aber die primären Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes gerade bei diesen Fällen von Interesse sind, wurde versucht, das Verbrennungsmodell durch exogene Infektion der Brandwunde mit *Pseudomonas aeruginosa* in entsprechender Weise zu modifizieren.

Die lokale Infektion hat zwar eine eindeutige Wirkung auf den Gesamtorganismus, was an der fehlenden Gewichtszunahme der Tiere sichtbar wird. Zum Zeitpunkt der Untersuchung besteht aber noch keine Sepsis mit metastatischer Absiedlung der Keime in den anderen Organen. Darauf weisen entsprechend den Untersuchungen von Fox (67) der gute Allgemeinzustand der Tiere und der relativ große Abstand zwischen dem Zeitpunkt der Untersuchung und der mittleren Überlebenszeit der Kontrolltiere hin. Auch bei der makroskopischen Inspektion aller Tiere und bei histologischen Stichprobenuntersuchungen konnten zu diesem Zeitpunkt keine Anhaltspunkte für Abszesse etc in den Nieren und im übrigen Organismus gefunden werden. Dieses Modell scheint also geeignet, die Veränderungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes in der Spätphase bei schweren, lokal infizierten Verbrennungen genauer abzuklären. Im Gegensatz zu anderen Verbrennungsmodellen werden diese Untersuchungen außerdem weder durch eine unterschiedliche Spontaninfektion noch durch mangelhaften bzw überschießenden Ausgleich der Exsudatverluste beeinflusst.

B) Wasserhaushalt

Bei der Beurteilung des Wasserhaushaltes nach schweren Verbrennungen muß zwischen dem gesamten Extrazellulärraum (EZR) und dem funktionellen EZR streng unterschieden werden. Das Verbrennungsödem vergrößert zwar den gesamten EZR, hat aber als "sequestrierter" Anteil des gesamten EZR keinen entsprechenden Einfluß auf die physiologischen Regulationsmechanismen, die im Normalzustand vom EZR beeinflusst werden. Über den physiologisch relevanten Hydratationszustand gibt also nur der funktionelle EZR Auskunft.

Die intragastrale Hydrierung mit hypotoner Flüssigkeit scheint sehr gut geeignet, Unterschiede des funktionellen EZR zu untersuchen. Die hepatogen ausgelöste Diurese nach enteraler Wasserapplikation ist in Latenz und Stärke vom Hydratationszustand der untersuchten Tiere stark abhängig (134). Die große Empfindlich-

keit dieses Modells wird bei den Aldosteronkollektiven sichtbar. Auf die erhöhte Volumenausscheidung beim 3h Wert, die durch die kurzfristige "diuretische" Wirkung des Aldosteron (s.S.) ausgelöst wird, folgt sofort eine kompensatorische Verringerung des Urinvolumens in den folgenden 3 Stunden, sodaß die kumulative Ausscheidung wieder den jeweiligen unbehandelten Kontrollkollektiven entspricht. Ferner scheint in diesem Modell in Analogie zu den Ergebnissen von Keck (96) das Urinvolumen von der Größe der Na- Ausscheidung weitgehend unabhängig zu sein.

Beim Vergleich der Urinvolumina fällt auf, daß die verbrühten, unbehandelten Tiere in der Einzelbilanz bereits 3 Stunden früher als die Normaltiere eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz aufweisen. Dieser Befund deutet auf einen vergrößerten, funktionellen EZR bei den verbrühten Tieren hin. Ähnliche Ergebnisse fand Baxter (18) mit einer modifizierten Isotopentechnik. Allerdings blieb die physiologische Relevanz dieser Untersuchungen unsicher. Die bei Verbrennungen in dieser Phase bereits häufig nachgewiesene Vergrößerung des gesamten EZR (50) wurde bisher meist auf die intensive Infusionstherapie und das Verbrennungs-ödem zurückgeführt. Aussagen über den funktionellen EZR konnten aber nicht gemacht werden. Auf Grund dieser Untersuchungen kann man jedoch annehmen, daß einige Tage nach einer schweren Verbrühung nicht nur eine Vergrößerung des gesamten EZR, sondern auch des funktionellen EZR auftritt, wenn die Flüssigkeitsverluste über das Exsudat bzw die perspiratio insensibilis wie in diesem Modell sehr gering sind oder voll ausgeglichen werden. Ferner ist eine solche Vergrößerung des funktionellen EZR in der Spätphase bei schweren Verbrennungen mit lokaler Infektion also nicht ausschließlich exogen durch eine intensive Infusionstherapie bedingt.

Um die Bedeutung des Aldosteron in diesem Modell zu untersuchen, wurden die Tiere mit zwei unterschiedlich wirkenden Aldosteron-antagonisten behandelt. Spirolakton wirkt als kompetitiver Antagonist (41) direkt am Nierentubulus, während das Heparinoid Ro 1-8307 die endogene Aldosteronproduktion verringert (40,155,192).

Beide Substanzen verhindern in diesem Modell bei den verbrühten Tieren den frühzeitigen Eintritt einer ausgeglichenen Flüssigkeitsbilanz. Die Vergrößerung des funktionellen EZR bei den verbrühten Tieren ist also zumindest teilweise von einer ungestörten Aldosteronwirkung abhängig.

Bei der Untersuchung der Urinvolumina wird noch ein weiterer Aldosteroneffekt deutlich. In der Literatur dauert zur Zeit die Diskussion an, ob Aldosteron neben der bekannten Wirkung auf die Na- und K- Ausscheidung auch noch einen spezifischen Effekt auf die Nierenhämodynamik hat. Von vielen Autoren wird dies verneint (7,13,173). Renzi (147) und Lockett (114) konnten dagegen zeigen, daß unter bestimmten Bedingungen hohe Aldosterondosen über eine Beeinflussung des GFR und RBF auch kurzfristig "diuretisch" wirken können. Auch in diesem Modell ist eine derartige "diuretische" Wirkung des Aldosteron deutlich zu sehen. Interessanterweise ist aber dieser Effekt bei den verbrühten Tieren signifikant stärker ausgeprägt. Möglicherweise spielt dabei der erhöhte funktionelle EZR der verbrühten Tiere eine Rolle, da bekannt ist, daß dadurch sowohl die Nierenhämodynamik als auch das Resorptionsverhalten der Nierentubuli verändert wird (23,34,51,172).

C) Natrium- Haushalt

Für die Beurteilung des Na- Haushaltes ist wichtig, daß die verbrühten Tiere von Versuchsbeginn an praktisch die gesamte zugeführte Na- Menge innerhalb von 3 Stunden wieder ausscheiden. Eine infektionsbedingte Nierenschädigung konnte in diesem Modell als Grund für die hohe Na- Ausscheidung (79) mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (s.S.46). Desgleichen dürfte eine Schädigung der Niere durch die Verbrühtung (127) keine Rolle spielen. In Kontrollversuchen ohne exogene Infektion fand sich nämlich bereits am 4. Tag nach der Verbrühtung ein völlig normales Ausscheidungsverhalten. Schließlich spricht auch noch die unten diskutierte Reaktion der verbrühten Tiere auf die verschiedenen

Behandlungsarten gegen einen pathologischen renalen Na- Verlust. Die erhöhte Na- Ausscheidung kommt also vermutlich durch einen physiologischen Regulationsmechanismus der Niere zustande.

Neben hämodynamischen Faktoren ist für die Na- Ausscheidung vor allem das Aldosteron von entscheidender Bedeutung. Die Aldosteronkonzentration im Blut ist jedoch wegen des Escape-Phänomens (s.u.) kein zuverlässiger Parameter für die renale Wirkung dieses Hormons (154,187). Diese kann nur, wie in diesem Modell, durch genaue Bilanzierung der Na- Einfuhr und Ausfuhr festgestellt werden.

Ein Aldosteronmangel kann als Grund für die erhöhte Na- Ausscheidung der verbrühten Tiere mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da diese auch durch exogene Aldosteronzufuhr nicht verkleinert werden kann, während sich die starke Na- retinierende Wirkung dieser Aldosterondosen bei den intakten Tieren eindeutig demonstrieren läßt. Exogenes Aldosteron zeigt also bei den verbrühten Tieren keine natriumretinierende Wirkung mehr, obwohl im Vergleich zu den Normaltieren eine erhöhte Na- Ausscheidung vorliegt. Seit den Untersuchungen von August (7) ist bekannt, daß bei kontinuierlicher Aldosterongabe zunächst eine Na- und Wasserretention auftritt. Nach einer gewissen Zeit verliert jedoch das Aldosteron seine Na- retinierende Wirkung (154,187). Diese Wirkungslosigkeit von Aldosteron auf die Na- Bilanz wird als Escape- Phänomen bezeichnet (35,105).

Rovner (154) konnte in ausgedehnten Versuchen zeigen, daß der exogen bzw endogen induzierte Escapezustand immer mit einer gegenüber dem Normalzustand signifikant erhöhten Na- Ausscheidung nach einer standardisierten NaCl- Infusion verbunden ist. Dieser Effekt zeigt sich auch in diesem Modell bei den verbrühten Tieren.

Mit Hilfe der Aldosteronantagonisten Spirolakton und Ro 1-8307 lassen sich weitere deutliche Hinweise für die Bedeutung des Aldosteron bei der Genese der hier beobachteten erhöhten Na-

Ausscheidung gewinnen. Beide Substanzen verursachen bei intakten Tieren keine erhöhte Na- Ausscheidung am 8. Tag nach der Verbrühung, da bei längerer Applikation die natriuretische Wirkung dieser Medikamente durch eine Veränderung des EZR und der Nierenhämodynamik geringer wird (128). Bei den verbrühten Tieren wird dagegen die charakteristisch erhöhte Na- Exkretion durch die längerdauernde Gabe von Spirolakton bzw Ro 1-8307 eindeutig verhindert. Dieser paradoxe antinatriuretische Effekt des Spirolakton bzw Heparinoid läßt sich leicht erklären, wenn man annimmt, daß die erhöhte Na- Ausscheidung durch einen kontinuierlich erhöhten Aldosteronspiegel und ein dadurch induziertes Aldosteron-Escape hervorgerufen wird. Daß dieser paradoxe Effekt von Spirolakton bzw Ro 1-8397 ausschließlich auf ihrer Aldosteron- antagonistischen Wirkung beruht, läßt sich ebenfalls zeigen. Die erhöhte Na- Exkretion wird nämlich bei den verbrühten Tieren wieder voll und ganz hervorgerufen, wenn der supprimierende Effekt des Heparinoid auf die endogene Aldosteronhypersekretion (40,155, 192) durch eine gleichzeitige exogene Aldosteronsubstitution ausgeglichen wird.

Die Wirkungslosigkeit von exogenem Aldosteron, die Überschießende Natriurese nach eine NaCl- Belastung und der paradoxe Effekt der Aldosteronantagonisten zeigen also deutlich, daß bei den verbrühten Tieren am 8. Tag nach der Verbrühung ein Aldosteron-Escape vorliegt.

Das Zustandekommen des renale Escape wurde bisher mit einer Erhöhung des Blutdrucks bzw des EZR, mit Veränderungen der renalen Hämodynamik und mit dem Wirksamwerden von natriuretischen Faktoren zu erklären versucht (25,35,59,138). Da nach einer größeren NaCl- Infusion eine starke Natriurese auftritt, die ebenfalls zum Teil unabhängig von der endogenen Aldosteronaktivität ist, werden für beide Fälle dieselben Grundmechanismen postuliert (8).

Ein Hochdruck durch Aldosteron (69,78) kann in diesem Modell mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden, da sich dieser bei Ratten erst nach längerer, sehr hochdosierter Behandlung manifestiert (77,78) und ohne gleichzeitige Kochsalzzufuhr bzw Sensibilisierung durch einseitige Nephrektomie (69,77) nur in sehr geringem Ausmaß und erst sehr spät zustande kommt.

In Analogie zur Natriurese nach einer NaCl-Infusion ist der Escape-Zustand mit einer Erhöhung des EZR verbunden (25,59,88). Rovner (154) konnte allerdings das Escape nicht mit dem gemessenen gesamten EZR in einen direkten Zusammenhang bringen. Dies weist darauf hin, daß nicht die Absolutgröße des EZR maßgebend ist, sondern vermutlich die Relation der einzelnen Flüssigkeitskompartments zueinander. Eine besonders wichtige Rolle scheint dabei das interstitielle Volumen zu spielen (88,162,179), da z.B. auch bei leichter Dehydratation, aber gleichzeitig erhöhtem interstitiellen Volumen eine charakteristisch hohe Na-Ausscheidung nach NaCl-Belastung zustande kommt (88).

Die Ausdehnung des EZR bzw einzelner Flüssigkeitskompartments - akut durch NaCl-Gabe bzw chronisch durch Mineralokortikoidapplikation - führt zu einer Hemmung der fraktionellen Na-Resorption im proximalen Tubulus (31,46,47,202) und zu einem Anstieg der Einzel-Nephron-GFR vor allem in den oberflächlichen Nephronen (34,87,172). Das dadurch erhöhte distale Na-Load ist aber für die Na-Ausscheidung von untergeordneter Bedeutung (90,99), da gleichzeitig die absolute Na-Resorption im distalen Bereich zunimmt. Bei genügend starker Ausdehnung des EZR tritt jedoch zusätzlich eine Hemmung der fraktionellen Na-Resorption im distalen Bereich auf, die zu einer starken Natriurese führt. Neben den distalen Tubuli scheinen dabei vor allem die Sammelrohre eine entscheidende Rolle zu spielen (55,172,179,180).

Auch bei diesen Untersuchungen finden sich Hinweise auf eine verminderte fraktionelle distale Resorption. Bei den Normaltieren zeigt sich nach einer Volumen- und Na-Retention von 3,5 ml bzw

0,5 mval nach 9 Stunden ein plötzlicher Anstieg der Na-Konzentration im Urin um fast 30% von 63 mval/l auf 82 mval/l. Eine verstärkte ADH-Wirkung kann dabei auf Grund der gleichbleibenden Urinosmolarität und der vorausgegangenen intensiven, hypotonen Hydrierung mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden. Als Grund für die verminderte fraktionelle distale Resorption kommt neben einer verringerten Kontaktzeit durch den erhöhten Flow, eine Hemmung durch die Ausdehnung des EZR (s.o.) und vor allem eine verringerte Aldosteronaktivität in Frage. Die Bedeutung des Aldosteron wird dadurch unterstrichen, daß durch exogene Aldosteronzufuhr die erhöhte Na-Ausscheidung und der Konzentrationsanstieg von Na beim 9h Wert der intakten Tiere teilweise verhindert werden kann. Dies ist verständlich, da Aldosteron die Na-Resorption vor allem im distalen Tubulus und in den Sammelrohren beeinflußt (173,190).

Die Na-Konzentration im Urin der verbrühten, unbehandelten Tiere bewegt sich in den ersten 9 Stunden zwischen 81 und 84 mval/l. Dies legt den Schluss nahe, daß hier bereits von Versuchsbeginn an eine ähnliche fraktionelle distale Resorptionshemmung vorliegt wie sie für den 9h Wert bei den intakten Tieren oben beschrieben wurde. Die erhöhte Na-konzentration und die fehlende Na-Retention wird bei den verbrühten Tieren aber zum Teil durch andere Mechanismen hervorgerufen. Dies wird beim Vergleich der Aldosteronkollektive sichtbar. Nach 6 und 9 Stunden dürfte auf Grund der vorausgegangenen intensiven Hydrierung bei beiden Kollektiven eine gleiche ADH-Aktivität vorliegen. In diesem Fall wären ferner Unterschiede des Flow und der Aldosteronaktivität ausgeschlossen, sodaß bei den verbrühten Tieren nicht eine verringerte Aldosteronaktivität wie bei den intakten Tieren, sondern vor allem der vergrößerte EZR für die verringert distale fraktionelle Resorption verantwortlich sein dürfte.

Inwieweit natriuretische Faktoren (35,104) und Veränderungen der renalen Hämodynamik, des onkotischen Drucks im Plasma bzw des peritubulären capillären onkotischen Drucks, des Hämatokrit und

des Tubulusvolumens (32,34,45,89,133) in diesem Modell eine Rolle spielen, bleibt unklar. Entsprechende Veränderungen dieser Parameter werden in der Literatur bei ausgedehnten Verbrennungen zum Teil beschrieben (37,44,68,137). Eine Beteiligung dieser Faktoren an der erhöhten Na- Ausscheidung der verbrühten Tiere ist aber in diesem Modell nur indirekt als Folge der Aldosteron- abhängigen Na- und Wasserretention möglich, da Aldosteron- unabhängige Veränderungen auch bei der Behandlung mit Aldosteronantagonisten wirksam sein müßten.

Die Urinosmolarität kann bei diesen Untersuchungen nur sehr bedingt zum Vergleich der ADH- Aktivität zwischen den verbrühten und intakten Tieren herangezogen werden, da der Anteil von Na und K an der Gesamtmenge der ausgeschiedenen osmotisch wirksamen Substanz bei den verbrühten Tieren deutlich geringer ist als bei den intakten Tieren. Dies dürfte vor allem auf die verbrennungs- bzw infektionsbedingte katabole Stoffwechsellaage (11,37,48,126) und die dadurch erhöhte Harnstoffausscheidung zurückzuführen sein. Eine Auswirkung auf die Na- und Wasserausscheidung im Sinne einer osmotischen Diurese scheint allerdings nicht vorzuliegen, da in der kumulativen Flüssigkeitsbilanz während der ersten 9 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den unbehandelten verbrühten und intakten Tieren bestehen. Auch die Unterschiede in der Einzelbilanz können nicht mit dem vergrößerten osmotischen Load erklärt werden, da dieses bei den verbrühten Tieren während des gesamten Versuchs erhöht ist und sich insofern auf alle Werte auswirken müßte. Außerdem läßt sich bei den verbrühten Tieren die veränderte Na- und Wasserausscheidung durch Aldosteronantagonisten verhindern bzw bei zusätzlicher Aldosteronsubstitution wieder hervorrufen. Die vergrößerte Ausscheidung von osmotisch wirksamer Substanz, die von diesen Medikamenten weitgehend unbeeinflusst bleibt, ist also für die oben beschriebenen Veränderungen der Na- und Wasserausscheidung von untergeordneter Bedeutung.

Für die Beurteilung des Na- Haushaltes ist auch die Na- Konzentration im Plasma von Bedeutung. Eine erhöhte Plasma-Na-Konzentration, wie sie bei den verbrühten unbehandelten Tiere beobachtet wurde, ist in der Spätphase der Verbrennungskrankheit häufig gefunden worden (1,149,174,193). Bisher wurde eine derartige Veränderung des Na- Spiegels im Plasma meist als ein Zeichen einer fehlerhaften Elektrolyt- und Wassersubstitution betrachtet. Dabei wurden vor allem ein mangelhafter Ausgleich der hohen insensiblen (93) bzw pathologischen renalen (193) Wasserverluste und eine zu hohe Na- Zufuhr für die Hypernatriämie verantwortlich gemacht (193). Eine derartige hypertone Dehydratation kann aber in diesem Modell mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden (s.o.)

In Anbetracht der oben postulierten Vergrößerung des EZR liegt bei den verbrühten, unbehandelten Tieren eine hypertone Hyperhydratation vor. Eine solche hypertone Hyperhydratation findet sich häufig beim endogenen kortikotropen Mineralokortikoidsyndrom, beim primären Aldosteronismus und bei längerdauernder Mineralokortikoidapplikation (112,200). Die Tatsache, daß Spiroleton bei den verbrühten Tieren nicht nur das Escape verhindert, sondern auch den erhöhten Na- Spiegel im Plasma senkt, weist darauf hin, daß Aldosteron zum Teil für die erhöhte Na- Konzentration im Plasma verantwortlich ist. Interessanterweise fand Genari (73) bei einer größeren Anzahl von verbrannten Patienten, welche eine nach heutigen Gesichtspunkten adäquate Flüssigkeitstherapie erhielten, am 7. Tag nach der Verbrennung im Mittel eine Erhöhung der Plasma-Na-Konzentration in gleicher Größe wie in diesem Modell. Eine leichte Hypernatriämie in der Spätphase der Verbrennungskrankheit ist also auch in der Klinik nicht unbedingt, wie bisher angenommen wurde, immer durch eine fehlerhafte Elektrolytzufuhr bedingt, sondern kann vermutlich auch als Folge eines stark erhöhten endogenen Kortikoidspiegels angesehen werden.

In gleicher Weise muß auch die erhöhte Na- Ausscheidung in der Spätphase der Verbrennungskrankheit unter einem neuen Gesichtspunkt gesehen werden. Bisher wurden diese Vorgänge meist unter den globalen Begriff der "Ödemresorption" subsummiert. Es besteht bis jetzt noch keine endgültige Klarheit über die renalen und hormonellen Mechanismen, die in dieser Phase wirksam werden. Auf Grund dieser Untersuchungen darf man jedoch annehmen, daß die erhöhte Na- Ausscheidung in der Spätphase der Verbrennungskrankheit nicht nur von einer überschießenden Elektrolytzufuhr und der Ödemresorption induziert wird, sondern auch durch das Auftreten eines Aldosteron- Escape verursacht werden kann.

D) Kalium- Haushalt

Die renale K- Ausscheidung wird während des Versuchsablaufs in unterschiedlicher Weise von den einzelnen hier relevanten Faktoren (s.u.) beeinflusst. Die einzelnen Meßwerte müssen demnach gesondert interpretiert werden. Für die Beurteilung der "basalen" K- Ausscheidung eignet sich am besten der 24h Wert, da sich hier wegen der Belastungspause die kaliuretische Wirkung der Salzbelastung (19,23,60) am wenigsten auswirkt und sich vorhandene Unterschiede wegen der Dauer der Beobachtungsperiode summieren können.

Alle verbrühten Tiere weisen 24h nach Beginn der Belastung eine stark erhöhte K- Ausscheidung auf, die sogar die hohe K- Exkretion des intakten Aldosteronkollektivs deutlich übertrifft. Dieser Befund stimmt gut mit der bei schweren Verbrennungen häufig gefundenen starken Kaliurese (11,37,126) überein. Überraschender Weise läßt sich aber dieser hohe K- Verlust weder durch die Behandlung mit Aldosteron noch durch die Gabe von Spirolakton bzw Ro 1-8307 beeinflussen. Ein Fehlen der kaliuretischen Wirkung des Aldosteron bei bereits vorliegender Kaliurese fand sich auch bei Wiederholt (196) und Fimognari (63). Desgleichen konnten Kay (80) und Share (167) die durch ein Trauma verursachten K- Verluste durch Spirolakton bzw durch Adrenalectomie nicht völlig verhindern. Die hohe basale K- Ausscheidung der verbrühten Tiere scheint also auch bei diesen Untersuchungen von der endogenen Aldosteronaktivität unabhängig zu sein. Dieser Befund wird durch die Untersuchungen von Bank (258) und Silvia (259) verständlich. Ein großes K- Angebot führt nämlich in der Niere zu einer starken K- Sekretion vor allem in den Sammelrohren (12,180), für die vermutlich ein Aktivitätsanstieg der dort lokalisierten Na-K-ATPase verantwortlich ist. Silvia (170) konnte zeigen, daß dieser Anstieg der Na-K-ATPase-Aktivität unabhängig von der endogenen Aldosteronkonzentration zustande kommt.

In diesem Zusammenhang fällt jedoch auf, daß exogenes Aldosteron bei den verbrühten Tieren trotz dieser offensichtlichen Unbeeinflussbarkeit der basalen K- Ausscheidung eine deutliche Hypokaliämie verursacht. Dies läßt sich mit Hilfe der Befunde von Thompson (187) erklären. Dieser Autor konnte zeigen, daß bei kontinuierlicher Aldosteroninfusion die renalen K- Verluste nicht für die gleichzeitig auftretende Hypokaliämie verantwortlich gemacht werden können. Der erniedrigte Plasma-K-Spiegel dürfte also auch in diesem Modell z.T. durch eine erhöhte enterale K- Ausscheidung (187) und eventuell durch einen extra-intrazellulären K- Shift zustande kommen.

Die K- Ausscheidung während der ersten 9 Stunden muß unter ganz anderen Gesichtspunkten beurteilt werden, da in dieser Phase die K- Exkretion durch die akute Belastung mit großen NaCl- und Flüssigkeitsmengen sehr stark beeinflusst wird (19,23,60). Durch die Gabe von NaCl wird das distale Na- Load und die Gesamtmenge des distal resorbierten Na erhöht (31,172,179). Dadurch entsteht in diesem Tubulusbereich eine größere elektrische Potentialdifferenz, welche die K- Sekretion begünstigt (74). Eine unterschiedlich starke Stimulierung der distalen Na- Resorption durch Aldosteron muß sich also unter diesen Bedingungen viel stärker auswirken als während der Belastungspause.

Während der ersten 3 Stunden verursacht die hohe NaCl- Zufuhr einen plötzlichen starken Anstieg der K- Exkretion. Die in diesem Zeitraum ausgeschiedene K- Menge beträgt mehr als das dreifache des gesamten extrazellulären Kalium. Der größte Teil des zu Versuchsbeginn ausgeschiedenen K stammt also aus dem Intrazellulärraum. Paradoxerweise scheiden die verbrühten, unbehandelten Tiere trotz der stark erhöhten, basalen K- Ausscheidung (24h Wert) in den ersten 3 Stunden deutlich weniger K aus als die Normaltiere. Eine unterschiedlich starke Mineralokortikoidaktivität scheint dabei in Anbetracht der Ergebnisse bei der Volumen- und Na- Ausscheidung keine Rolle zu spielen. Außerdem läßt sich die K- Exkretion bei den verbrühten Tieren durch Aldosteronantagonisten um etwa denselben Betrag verringern wie bei den Normaltieren. Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Rosenbaum(151). Dieser Autor fand, daß bei K- verarmten Tieren der Anstieg der renalen K- Ausscheidung nach NaCl- Belastung deutlich verlangsamt und damit die Gesamtmenge an ausgeschiedenem K verringert ist. In Analogie dazu findet sich auch bei schweren Verbrennungen häufig eine K- Verarmung des Organismus (1,73,98). Dementsprechend dürfte also die verringerte K- Ausscheidung in den ersten 3 Stunden am ehesten auf eine schon vorliegende K- Verarmung des Organismus und eine dadurch verringerte K- Freisetzung aus dem Intrazellulärraum (19,152) während der Belastungsperiode hinweisen.

Beim 6h und 9h Wert geht die K- Ausscheidung stark zurück. Die Werte fast aller Kollektive - verbrüht bzw intakt - sind nahezu identisch. Lediglich die mit Spirulakton behandelten, verbrühten Tiere scheiden signifikant mehr K aus als die entsprechenden intakten Tiere. bzw die Normaltiere. Der jeweilige katabole Zustand scheint dabei keine Einfluß auf die K- Ausscheidung in dieser Periode zu haben. Die übrigen verbrühten Tiere unterscheiden sich nämlich trotz der stark erhöhten, basalen K- Exkretion beim 6h und 9h Wert nicht von den entsprechenden intakten Tieren. Interessanter Weise läßt sich durch Aldosteronapplikation vor Versuchs-

beginn im Gegensatz zum 3h Wert die K- Ausscheidung beim 6h und 9h Wert nicht erhöhen, obwohl zu diesem Zeitpunkt die natrium-
retinierende Wirkung des Aldosteron noch eindeutig demonstriert
werden kann. Eine derartige Dissoziation zwischen der Wirkung
des Aldosteron auf die Na- und K- Ausscheidung konnte mehrfach
nachgewiesen werden (63,154,173). Die niedrigen 6h und 9h Werte
bei den beiden Aldosteronkollektiven kommen also vermutlich -
ähnlich wie bei den Untersuchungen von Sonnenblick (173) und
Rovner (154) - durch einen schnellen Rückgang der kaliureti-
schen Wirkung des exogen zugeführten Aldosteron und nicht durch
eine generelle Unbeeinflussbarkeit der K- Ausscheidung in dieser
Phase zustande. Die erhöhte K- Exkretion der mit Spirolakton
behandelten, verbrühten Tiere könnte demnach auf einem reaktiv
kontinuierlich erhöhten endogenen Aldosteronspiegel (s.u.) und
einem zeitlich bedingten Wirkungsabfall des applizierten Spiro-
lakton beruhen. Diese Annahme wird vor allem durch den Befund
unterstützt, daß die K- Ausscheidung nach Behandlung mit Ro
1-8307 nach 6 und 9 Stunden offensichtlich auf das niedrige
Niveau der Normaltiere zurückgeht. Dies wird verständlich, wenn
man berücksichtigt, daß Spirolakton bei längerer Anwendung die
endogene Aldosteronsekretion zusätzlich stimuliert (128). Das
Heparinoid dagegen bewirkt auf Grund seiner direkten inhibito-
rischen Wirkung auf die Nebennierenrinde einen starken Abfall
der endogenen Aldosteronkonzentration (40,155,192).

Zusammenfassend lassen sich also bezüglich des K- Haushaltes
folgende Aussagen machen. Der bisher vermutete starke Einfluß
der endogenen Kortikoide auf die nach einer Verbrennung auf-
tretende Kaliurese (1) muß, soweit es sich um Verbrennungen
mit lokaler Infektion und damit starker kataboler Reaktion han-
delt, zumindest für die Spätphase mit normaler Urinausscheidung
weitgehend in Frage gestellt werden. Desgleichen scheint auch
eine eventuell eintretende K- Verarmung (1,73,98), wie sie in
diesem Modell vermutet wird, sich nicht oder nur unzureichend
durch Aldosteronantagonisten verhindern zu lassen. Trotzdem ist
aber eine deutlich Beeinflussung des K- Haushaltes zu einem

früheren Zeitpunkt zumindest mit sehr hohen Aldosterondosen vermutlich über extrarenale Mechanismen möglich. Eine weitere Einschränkung muß ferner für den Spezialfall einer sehr starken Diurese (3h, 6h und 9h Wert in diesem Modell) gemacht werden. Eine solche Diurese kann in der Klinik im Stadium der Ödemresorption für einige Tage zustande kommen (1,49,50). In diesem speziellen Fall allerdings scheint eine hohe Aldosteronaktivität die K⁺-Ausscheidung deutlich steigern zu können. Dies ist möglicherweise eine Erklärung dafür, daß die bei Verbrennungen teilweise beobachtete Hypokaliämie häufig in dieser Phase der Verbrennungskrankheit auftritt.

E) Weitere Fragen zur Bedeutung der Mineralokortikoide

Obwohl bei diesen Untersuchungen die Aldosteronkonzentration im Blut der verbrühten Tiere nicht gemessen wurde, liegt es doch nahe auf Grund des Escape-Phänomens einen hohen Aldosteron- bzw. Mineralokortikoidspiegel zu postulieren. Diese Annahme wird durch die vor kurzem veröffentlichten Untersuchungen von Bane (11) stark unterstützt. Dieser Autor bestimmte zum ersten Mal die Aldosteronkonzentration im Blut von schwerverbrannten Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg. Dabei zeigte sich, daß ein stark erhöhte Aldosteronspiegel nicht nur in der Schockphase, sondern überraschender Weise, wie in diesen Untersuchungen vermutet, z.T. über mehrere Wochen nachgewiesen werden kann. Die renalen Auswirkungen dieses extremen sekundären Aldosteronismus wurden von dem Autor allerdings nicht untersucht.

Im Zusammenhang mit diesem lang anhaltenden sekundären Aldosteronismus bei schweren Verbrennungen ist die Frage nach den Stimulationsmechanismen der Aldosteronsekretion von besonderem Interesse. Dies gilt vor allem im Hinblick auf das Escapephänomen, das bisher nur beim primären Aldosteronismus bzw. beim Cushing Syndrom und beim kortikotropen Mineralokortikoidsyndrom festgestellt werden konnte. In der Schockphase stimuliert vor allem

die ödembedingte Hypovolämie (6), die Hyponatriämie (1,49) bzw. Hyperkaliämie (1,73) und die stark erhöhte ACTH-Konzentration die Sekretion von Aldosteron (29,53,71,140,161). Ferner ist auch noch die bei Verbrennungen stark erhöhte Konzentration von Prostaglandin E_2 (6) von großer Bedeutung (156). Inwieweit der Na- und K-Haushalt in der hier untersuchten Phase eine Rolle spielt, läßt sich nicht entscheiden. Der bei Verbrennungen deutlich erhöhte Reninspiegel (57) dürfte dagegen mit Sicherheit z.T. für die hohe Aldosteronkonzentration in dieser Phase verantwortlich sein. Ein hoher Reninspiegel führt nämlich nicht nur über das Angiotensin direkt zu einer hohen Aldosteronsekretion, sondern hält auch die Reaktionsbereitschaft der Nebennierenrinde gegenüber der Aldosteron-stimulierenden Wirkung des ACTH (s.u.) aufrecht (71).

Für das Zustandekommen des Escape scheint aber in diesem Modell auch das ACTH bzw. STH von entscheidender Bedeutung zu sein. Ein erhöhter ACTH-Spiegel konnte bei schweren Verbrennungen an Hand des langdauernd erhöhten Glukokortikoidspegels (11,157,197) schon häufig nachgewiesen werden. Desgleichen ist bekannt, daß auch STH im Stress erhöht ist (130). ACTH stimuliert aber nicht nur die schwächer mineralotrop wirksamen Kortikoide wie DOC und Corticosteron, sondern zusammen mit STH auch die Aldosteronsekretion (140,161). Interessanter Weise verhindert die Behandlung mit Prednisolon bei den verbrühten Tieren die für das Escape charakteristische Elektrolytausscheidung. Da die Glukokortikoide aber bei chronischer Anwendung die tubuläre Na-Resorption in der Niere nicht beeinflussen (23,52), kommt dieser Effekt des Prednisolon mit großer Wahrscheinlichkeit über eine Suppression des ACTH (72) bzw. STH (188) zustande. Ob eine derartige Suppression des erhöhten ACTH bzw. STH-Spiegels aber das Escape vollständig verhindern kann, oder ob das Zustandekommen des Escape nur verzögert wird, bedarf weiterer Untersuchungen.

Die unterschiedlich starke Wirkung des Aldosteron bei den verbrühten und intakten Tieren wirft ebenfalls noch einige Fragen

auf. Obwohl bei den verbrühten Tieren die Bedeutung des endogenen Aldosteron bzw anderer Mineralokortikoide für das Zustandekommen des Escape als gesichert angesehen werden kann, läßt sich überraschender Weise bei den intakten Tieren trotz einer hochdosierten Aldosterontherapie innerhalb desselben Zeitraums kein Escapezustand mit überschießender Natriurese hervorrufen. Dies kann nicht allein auf eine geringere Wirkung des exogen zugeführten Aldosteron zurückgeführt werden, da die Applikation von exogenem Aldosteron bei den verbrühten, mit Heparinoid behandelten Tieren das Escape wieder in vollem Umfang hervorrufen kann. Dieser Befund deutet auf eine erhöhte Sensibilität der verbrühten Tiere gegenüber der Wirkung des Aldosteron hin. Es kann zwar nicht ausgeschlossen werden, daß das Heparinoid eine derartige sensibilisierende Wirkung besitzt, jedoch ist bisher in der Literatur noch kein derartiger Effekt berichtet worden. Eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der Wirkung des Aldosteron bzw anderer Mineralokortikoide und damit ein frühzeitiges Eintreten des Escape kann auch durch eine hohe NaCl-Zufuhr erreicht werden (58). Eine vermehrte Na-Aufnahme der verbrühten Tiere mit der Nahrung erscheint unwahrscheinlich (5). Es muß also vorwiegend die Wirkung des in den ersten Tagen vermehrt retinierten Na in Betracht gezogen werden. Von Bedeutung ist dabei vermutlich vor allem die Ödemresorption am 3. bis 5. Tag nach der Verbrühung. Die zunächst "sequestrierte" Ödemflüssigkeit wird dabei wieder schrittweise in den funktionellen EZR eingegliedert (s.S.46). Dazu kommt, daß das in das traumatisierte Gewebe abgewanderte Na - sei es durch Regeneration der nur leicht geschädigten Zellen, sei es durch totales Absterben der Zellen - wieder in den EZR abgegeben wird. Diese kontinuierliche endogene Belastung des Organismus mit Na und Flüssigkeit könnte weitgehend für den frühzeitigen Eintritt des Escape bei den verbrühten Tieren verantwortlich sein.

Zusammenfassend lassen sich also in diesem Modell folgende Aussagen machen. In der Spätphase nach einer Verbrennung mit lokaler

Infektion besteht nicht nur ein erhöhter Glukokortikoidspiegel (11,157,197), sondern auch eine stark erhöhte Mineralokortikoidaktivität (11), die z.T. von einer erhöhten ACTH bzw STH - Konzentration abhängt. Ferner kann man vermuten, daß der Organismus auf Grund dieser erhöhten Hormonaktivität im Verlauf der Ödemresorption nicht die gesamte Ödemflüssigkeit ausscheidet, sondern diese teilweise bis zum Erreichen des Escape in den funktionellen EZR eingliedert. Die bei Verbrannten häufig auch nach der Ödemresorption noch feststellbare Vergrößerung des EZR wird damit in ihrer Pathogenese besser verständlich.

III) Bedeutung der Nebenwirkungen einer hochdosierten Aldosterontherapie

Die akute Schockphase nach der Verbrühung wurde in diesem Modell nicht untersucht, jedoch dürfte durch die Gabe von Aldosteron die in dieser Phase auftretende Hyponatriämie (1,49), Hyperkaliämie (1,73) und Acidose (204) positiv beeinflußt werden. Bei kontinuierlicher Applikation ruft Aldosteron ferner wegen des eintretenden Escape keine längerdauernde zusätzliche Na- und Wasserretention hervor. Der Escapezustand dürfte auf Grund der Aldosterontherapie jedoch etwas früher eintreten. Die Aldosteronbedingte Hypokaliämie (187) bedarf dagegen größerer Beachtung. Dies gilt um so mehr, als in der Klinik in der Spätphase der Verbrennungskrankheit häufig ein K- Mangel und eine Hypokaliämie beobachtet werden kann (1). Man darf allerdings annehmen, daß die Aldosteronabhängigen K- Verluste ohne Schwierigkeiten durch entsprechende K- Zufuhr ausgeglichen werden können.

Auch der Säure- Basenhaushalt wird von der Aldosterontherapie beeinflußt. In diesem Modell entsteht eine leichte hypokaliämische Alkalose, die aber vollständig respiratorisch kompensiert ist. Die kleinen Unterschiede zwischen den verbrühten und intakten Tieren werden durch eine sich überlagernde unkompensierte respiratorische Alkalose bei den verbrühten Tieren hervor-

rufen (169). Interessanter Weise nimmt das Standardbikarbonat trotz hoher Aldosterondosen nur um etwa 3.- 4 mval/l zu. Ein derartig geringer Anstieg des Standardbikarbonat trotz länger-dauernder Mineralokortikoidtherapie konnte auch beim Menschen beobachtet werden (94). Trotz dieser begrenzten Veränderungen im EZA findet sich aber bei längerdauernder Applikation von Mineralokortikoiden ein kontinuierlicher Verlust von K- und H- Ionen, was z.T. auf intrazelluläre Veränderungen schließen läßt. Die Auswirkungen einer hochdosierten Aldosterontherapie auf den intrazellulären Ionen- und Säure- Basenhaushalt müssen also noch genauer untersucht werden.

Inwieweit eine hochdosierte Aldosterontherapie die Infektabwehr beeinflusst, ist nicht ganz klar. Im Gegensatz zu den Glukokortikoiden verursachen jedoch die Mineralokortikoide praktisch keine Hemmung des Fibroblastenwachstums (143) und eher eine Aktivitätssteigerung des RES (132). Außerdem fördert Aldosteron im Gegensatz zu den Glukokortikoiden teilweise die Entzündungsbereitschaft des Organismus (54,164). Wegen der enormen Infektanfälligkeit bei schweren Verbrennungen (30) muß diese Frage jedoch noch genauer geklärt werden.

Die übrigen extrarenalen Nebenwirkungen des Aldosteron stellen bei schweren Verbrennungen erwünschte Effekte dar. So könnte neben der positiv inotropen Wirkung (186) vor allem der anti-ödematöse Effekt (158) im Hinblick auf das verbrennungsbedingte Hirnödem (121) und die protektive Wirkung des Aldosteron auf die Magenschleimhaut (28) wegen des Curling's Ulcus (43,166) von Bedeutung sein.

Zusammenfassung:

Die Blockade des retikuloendothelialen Systems ruft bei verbrühten Ratten sowohl in der Schockphase als auch in der Spätphase eine stark erhöhte Mortalität hervor. Durch Applikation von Aldosteron läßt sich die Überlebensrate der verbrühten und RES-blockierten Tiere deutlich erhöhen, während Spirolakton nur eine geringe protektive Wirkung zeigt. In gleicher Weise verhindert Aldosteron auch die nach Adrenalectomie stark erhöhte Schockmortalität bei verbrühten Ratten.

Um die Nebenwirkungen einer längeren Aldosterontherapie besser beurteilen zu können, wurden bei verbrühten, exogen infizierten Ratten die Veränderungen des Elektrolyt-, Säure-, Basen- und Wasserhaushaltes am 8. Tag nach der Verbrühung bestimmt. Dabei wurde neben den Veränderungen im Plasma auch das Ausscheidungsverhalten der Niere mit Hilfe eines Salz- und Wasserbelastungstestes untersucht. Durch die Applikation von Aldosteron, Aldosteronantagonisten und Prednisolon ergab sich ferner die Möglichkeit, den Einfluß der endogenen Kortikoide auf die untersuchten Parameter genauer abzugrenzen.

Bei verbrühten, exogen infizierten Ratten finden sich neben einer leichten Hybernatriämie Hinweise auf eine Aldosteron-induzierte hypertone Hyperhydratation. Ferner verursacht die Verbrühung bei gleichzeitiger lokaler Infektion der Brandwunde ein renales Aldosteron-Escape. Dieses wird durch Aldosteronantagonisten bzw Prednisolon verhindert, durch die gleichzeitige Gabe des Aldosteronantagonisten Ro 1-8307 und Aldosteron aber wieder hervorgerufen.

Bei Untersuchung des K-Haushaltes ergeben sich Hinweise für einen K-Mangel und eine Aldosteron-unabhängige, stark erhöhte basale K-Ausscheidung. Aldosteron scheint in diesem Verbrennungs-

modell die renale K- Ausscheidung nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen beeinflussen zu können.

Bei Beurteilung der Effekte des Aldosteron bzw der Aldosteron- antagonisten ergibt sich die Vermutung, daß die Verbrühung einen sekundären Aldosteronismus bzw ein Mineralokortikoidsyndrom hervorruft, das z.T. auf einer erhöhten ACTH- Aktivität beruhen dürfte. Ferner scheint bei den verbrühten Tieren eine erhöhte Sensibilität gegenüber der Wirkung von Aldosteron vorzuliegen.

Literaturverzeichnis:

1. AHNEFELD, F.W.: Die initiale Phase der Verbrennungskrankheit. Entstehung, Diagnostik und Therapie. Wehr und Wissen Verlagsgesellschaft, Darmstadt 1966
2. ALLGÖWER, M.; CUENI, L.B.; STÄDTLER, K.; SCHOENENBERGER, G.A.: Burn toxin in mouse skin. J. Trauma 13, 95-111, 1973
3. ALTURA, B.M.; HERSHEY, S.G.: RES phagocytic function in trauma and adaptation to experimental shock. Amer. J. Physiol. 215, 1414-1419, 1968
4. ARTURSON, G.: Pathophysiological aspects of the burn syndrome (with special reference to liver injury and alterations of capillary permeability). Acta Chir. Scand., Suppl. 274, 1961
5. ARTURSON, G.: The infliction and healing of a large standard burn in rats. Acta Path. Microbiol. Scand. 61, 353-364, 1964
6. ARTURSON, G.: Der Verbrennungsschock. Triangel 13, 105-120, 1975
7. AUGUST, J.Th.; NELSON, D.H.; THORN, G.W.: Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. J. Clin. Invest. 37, 1549-1555, 1958
8. AULD, R.B.; LALONE, R.C.; LEVINSKY, N.G.: Regulation of sodium excretion during acute and chronic extracellular volume expansion in man. J. Clin. Invest. 47, 2a abstract, 1968
9. BAETHMANN, A.; KIFFNER, E.; LAND, W.; STASS, P.; BRENDL, W.: Immunosuppressive properties of corticosteroids. Part II: Interactions of antilymphocyte serum with corticosteroids in adrenalectomized rats. Europ. Surg. Res. 3, 51-61, 1971
10. BAILEY, B.N.: Experimental observations on immune burn serum. Brit. J. Plast. Surg. 14, 243-253, 1961
11. BANE, J.W.; MC CAA, R.E.; MC CAA, C.S.; READ, V.H.; TURNEY, W.H.; TURNER, M.D.: The pattern of aldosterone and cortisone blood levels in thermal burn patients. J. Trauma 14, 605-611, 1974
12. BANK, N.; AYNEDJIAN, H.S.: A micropuncture study of potassium excretion by the remnant kidney. J. Clin. Invest. 52, 1480-1490, 1973
13. BARGER, A.C.; BERLIN, R.D.; TULENKO, J.F.: Infusion of aldosterone, 9- α -fluorohydrocortisone and antidiuretic hormone into the renal artery of normal and adrenalectomized unanesthetized dogs: effect on electrolyte and water excretion. Endocrinol. 62, 804-815, 1958
14. BARNHART, M.J.; CRESS, D.C.: Plasma clearances of products of fibrinolysis. In: The Reticuloendothelial System and Atherosclerosis. Ed.: Di Luzio N.R.; Paoletti, R.; 1967, p.492-502

15. BATCHELOR, A.D.R.; SUTHERLAND, A.B.; COLVER, Ch.: Sodium balance studies following thermal injury. *Brit. J. Plast. Surg.* 18, 130-145, 1965
16. BAXTER, Ch.R.: Fluid therapy of burns. *J. Trauma* 7, 69-73, 1967
17. BAXTER, Ch.R.: The current status of burn research. *J. Trauma* 14, 1-8, 1974
18. BAXTER, Ch.R.; SHIRES, T.: Physiological response to crytalloid resuscitation of severe burns. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 150, 874-894, 1968
19. BEHRENBECK, D.; LENGAS, A.; KRAMER, K.: Die Einstellung einer ausgeglichenen Na-Bilanz bei wachen Hunden in Abhängigkeit von der Größe des Extrazellulärtraumes und der extra-intracellulären Elektrolytverteilung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 289, R80, 1966
20. BEIN, H.J.: Aldosteron und Änderungen von Kreislaufreaktionen nach Endotoxinen. In: *Schock: Pathogenese und Therapie*, Hrsg.: Euler, U.S.; Bock, K.D.; Springer, Berlin 1962, S.180-186
21. BENACERRAF, B.; HALPERN, B.N.; BIOZZI, G.; BENNOS, S.A.: Quantitative study of the granulopoietic activity of the reticuloendothelial system. III: The effect of cortisone and nitrogen mustard on the regenerative capacity of the RES after saturation with carbon. *Brit. J. Exp. Path.* 35, 97-106, 1954
22. BENACERRAF, B.; MIESCHER, P.: Bacterial phagocytosis by the reticuloendothelial system in vivo under different immune conditions. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 88, 184-195, 1960
23. BENNETT, C.M.: Effect of extracellular volume expansion upon sodium reabsorption in the distal nephron of dogs. *J. Clin. Invest.* 52, 2548-2555, 1973
24. BERTELLI, A.; DONATI, L.: The influence of some enzymes and enzyme-inhibitors in shock. In: *Shock: Biochemical, pharmacological and clinical aspects*. Ed.: Bertelli, A.; Back, N.; Plenum Press New-York/London 1970, p. 215-225
25. BIGLIERI, E.G.; FORSHAM, P.H.: studies on the expanded extracellular fluid and the responses to various stimuli in primary aldosteronism. *Amer. J. Med.* 30, 564-576, 1961
26. BJORNSON, A.B.; ALEXANDER, J.W.: Alterations of serum opsonins in patients with severe thermal injury. *J. Lab. Clin. Med.* 83, 372-382, 1974
27. BIOZZI, G.; BENACERRAF, B.; HALPERN, B.N.: Quantitative study of the granulopoietic activity of the reticuloendothelial system. II: A study of the kinetics of the granulopoietic activity of the RES in relation to dose of carbon injected. Relationship between the weight of the organs and the activity. *Brit. J. Exp. Path.* 34, 441-457, 1953
28. BIRD, L.; CSASZAR, G.: Die Entstehung und Verhütung eines Ulcus bei Ratten durch verschiedene Nebennierenrindensteroides. *Z. ges. inn. Med.* 24, 154-156, 1969

29. BLAIR-WEST, J.R.; COGHLAN, J.P.; DENTON, D.A.; GODING, J.R.; WINTOUR, M.; WRIGHT, R.D.: The action of electrolyt changes and some naturally-occurring pharmacological substances on the adrenal cortex. In: Hormones and the kidney, Ed.: Williams, P.C., Academic Press London/New-York, 1963, p. 341-362
30. BOUZIDI, A.; HENNEQUIN, J.-P.; LARCAN, A.; PICARD-LEROY, G.: La mort des brûlés, facteurs étiologiques. Ann. Chir. Plast. 18, 133-140, 1973
31. BRENNER, B.M.; BERLINER, R.W.: Relationship between extra-cellular volume and fluid reabsorption by rat nephron. Amer. J. Physiol. 217, 6-12, 1969
32. BRENNER, B.M.; TROY, J.L.; DAUGHARTY, T.M.: On the mechanism of inhibition in fluid reabsorption by renal proximal tubule of the volume expanded rat. J. Clin. Invest. 50, 1596-1602, 1971
33. BROOKE, M.S.; HECHTER, O.; KASS, E.H.: Antiendotoxic activity of corticosteroids. Endocrinol. 89, 867-869, 1961
34. BRUNS, F.J.; ALEXANDER, E.A.; RILEY, A.L.; LEVINSKY, N.G.: Superficial and juxtamedullary nephron function during saline loading in the dog. J. Clin. Invest. 53, 971-979, 1974
35. BUCKALEW, V.M.Jr.; LANCASTER, C.D.Jr.: The association of a humoral sodium transport inhibitory activity with renal escape from chronic mineralocorticoid administration in the dog. Clin. Sci. 42, 69-78, 1972
36. BURRI, C.; ALLGÖWER, M.: Intestinale Faktoren im Verbrennungsschock. Z. ges. exp. Med. 139, 189-199, 1965
37. CAMERON, J.S.; MILLER-JONES, C.M.H.: Renal function and renal failure in badly burned children. Brit. J. Surg. 54, 132-141, 1967
38. CARTONI, C.; GIRGIS AWAD, A.; CAPRI, A.: Effects of aldosterone, dexamethasone and corticosterone on the cardiovascular reactivity of adrenalectomized rats. Arch. Int. Pharmacodyn. 182, 98-111, 1969
39. CHIARADIA, M.O.; GAGLIARDI, B.; SERRA, G.C.: The "rationale" of the employment of "pharmacological" dosis of corticosteroids during the first stage of burn "disease". In: Pharmacological treatment of burns, Ed.: Bertelli, A.; Donati, L.; Amsterdam, 1969, p 140-142
40. CONN, J.W.; ROVNER, R.; COHEN, E.L.; ANDERSON, J.E.: Inhibition by heparinoid of aldosterone biosynthesis in man. J. Clin. Endocrinol. 26, 527-532, 1966
41. CRABBE, J.: Inhibition by spiro lactone of the effect of aldosterone on transepithelial sodium transport. In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists, Ed.: Brendel, W. et al., Amsterdam 1972, p. 7-10

42. CUEVAS, P.; ISHIYAMA, M.; KOIZUMI, S.; WOODRUFF, P.; KAUFMAN, A.; FINE, J.: Role of endotoxemia of intestinal origin in early death from large burns. *Surg. Gynec. Obstet.* 138, 725-730, 1974
43. GZAJA, A.J.; MC ALHANY, J.C.; PRUITT, B.A.Jr.: Acute gastroduodenal disease after thermal injury. An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *New Engl. J. Med.* 291, 925-929, 1974
44. DANIELS, J.C.; LARSON, D.L.; ABSTON, S.; RITZMANN, S.E.: Serum protein profiles in thermal burns. I. Serum electrophoretic patterns, immunoglobulins and transport proteins. *J. Trauma* 14, 137-152, 1974
45. DAUGHARTY, T.M.; UEKI, I.F.; NICHOLAS, D.P.; BRENNER, B.M.: Comparative renal effects of isooncotic and colloid-free volume expansion in the rat. *Amer. J. Physiol.* 222, 225-235, 1972
46. DAUGHARTY, T.M.; UEKI, I.F.; NICHOLAS, D.P.; BRENNER, B.M.: Renal response to chronic intravenous salt loading in the rat. *J. Clin. Invest.* 52, 21-31, 1973
47. DAVIDMAN, M.; ALEXANDER, E.; LALONE, R.; LEVINSKY, N.: Nephron function during volume expansion in the rat. *Amer. J. Physiol.* 223, 188-193, 1972
48. DAVIES, J.W.L.; LILJEDAHL, S.O.; BIRKE, G.: Protein and energy metabolism in burned patients treated in a warm (32°C) or cool (22°C) environment. In: *Research in burns*. Ed.: Matter, P.; Barclay, T.L.; Konicková, Z., Huber Publishers, Bern, 1971, p. 542-545
49. DAVIES, J.W.L.: Some effects of a high sodium intake in burned patients. *Clin. Sci.* 32, 101-109, 1967
50. DAVIES, J.W.L.: Blood volume changes and sodium distribution in patients with burns. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 150, 659-673, 1968
51. DAVIS, J.M.; BRECHTELSBAUER, H.; PRUCKSUNAND, P.; WEIGL, J.; SCHNERMANN, J.; KRAMER, K.: Relationship between salt loading and distribution of nephron filtration rates in the dog. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 350, 259-272, 1974
52. DE BERMUDEZ, L.; HAYSLETT, J.P.: Effect of methylprednisolone on renal function and zonal distribution of blood flow in the rat. *Circ. Res.* 31, 44-62, 1972
53. DEBRECENI, L.; CSETE, B.: Effect of changes of body fluid volume on aldosterone and corticosterone production in the rat. *Acta Physiol. Acad. Scient. Hungar.* 41, 243-247, 1972
54. DESAULLES, P.; SCHULER, W.; MEIER, R.: Vergleich der Wirkung des Aldosterons auf das Fremdkörpergranulom mit derjenigen von Cortexon, Corticosteron, Cortison und Hydrocortison. *Experientia* 11, 68-70, 1955

55. DIEZI, J.; MICHOD, P.; ACEVES, J.; GIEBISCH, G.: Micro-puncture study of electrolyte transport across papillary collecting duct of the rat. *Amer. J. Physiol.* 224, 623-634, 1973
56. DOBSON, E.L.; KELLY, L.S.; FINNEY, C.R.: Kinetics of the phagocytosis of repeated injections of colloidal carbon: Blockade, a latent period or stimulation? A question of timing and dose. In: *The Reticuloendothelial System and Atherosclerosis*. Ed.: Di Luzio, N.R.; Paoletti, R.; 1967, p. 63-73
57. DOLECEK, R.; ZAVADA, M.; ADAMKOVA, M.; KEIKER, K.: Plasma renin like activity (RLA) and angiotensin II levels after major burns: a preliminary report. *Acta Chir. Plast.* 15, 166-169, 1973
58. ELLINGHAUS, K.: *Electrolyt- und Wasserbilanzen unter der Wirkung von DOCA bei unterschiedlicher oraler Natriumzufuhr bei Hunden*. Dissertation, München 1969
59. ELLINGHAUS, K.: Sodium and potassium balance during the administration of desoxycorticosterone in dogs with differing dietary sodium intakes. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 322, 347-354, 1971
60. ESPINER, E.A.; TUCCI, J.R.; JAGGER, P.J.; LAULER, D.P.: Effect of saline infusions on aldosterone secretion and electrolyte excretion in normal subjects and patients with primary aldosteronism. *New Engl. J. Med.* 277, 1-7, 1967
61. FEDOROV, N.A.; GOLOSOVA, T.U.; NEDOSHIVINA, R.U.: Znachenie endotoksina *E. coli* v patogeneze ozhogovoi toksemii. *Eksp. Khir. Anesteziol. O* (4), 41-44, 1974
62. FILKINS, J.P.: Hepatic inactivation of endotoxin after acute and chronic adrenalectomy. *J. Reticuloendoth. Soc.* 11, 426, 1972, abstract
63. FIMOGNARI, G.M.; FANESTIL, D.D.; EDELMANN, I.S.: Induction of RNA and protein synthesis in the action of aldosterone in the rat. *Amer. J. Physiol.* 213, 954-962, 1967
64. FINE, J.; RUTENBURG, S.; SCHWEINBURG, F.B.: The role of the reticuloendothelial system in hemorrhagic shock. *J. Exp. Med.* 110, 547-569, 1959
65. FOLEY, F.D.; PRUITT, B.A.Jr.; MONCRIEF, J.A.: Adrenal hemorrhage and necrosis in seriously burned patients. *J. Trauma* 7, 863-870, 1967
66. FOX, Ch.L.Jr.; LASKER, S.E.: Fluid and electrolyte alterations in burned monkeys. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 150, 611-617, 1968
67. FOX, Ch.L.Jr.; SAMPATH, A.C.; STANFORD, J.W.: Virulence of pseudomonas infection in burned rats and mice. *Arch. Surg.* 101, 508-515, 1970

68. FOX, Ch.L.Jr.; STANFORD, J.W.: Comparative efficacy of hypo-, iso-, and hypertonic sodium solutions in experimental burn shock. *Surgery* 75, 71-79, 1974
69. FREGGLY, M.J.; KIM, K.J.: Development of hypertension in rats treated with aldosterone acetate. *Fed. Proc.* 27, 743 abstract 2964, 1968
70. FUKUDA, T.; HALA, N.: Mechanisms of endotoxin shock in rats and the antiendotoxic effect of glucocorticoids and endotoxin conditioning. *Jap. J. Physiol.* 19, 509-520, 1969
71. GANONG, W.F.: Effects of sympathetic activity and ACTH on renin and aldosterone secretion. In: *Hypertension* 72, Ed.: Genest J.; Koiv, E.; Springer, Berlin 1972, p. 4-14
72. GANONG, W.F.; ALPERT, L.C.; LEE, T.C.: ACTH and the regulation of adrenocortical secretion. *New Engl. J. Med.* 290, 1006-1011, 1974
73. GENNARI, C.: Electrolyte alterations in the burned subject: Diagnosis and treatment. In: *Pharmacological treatment of burns*, Ed.: Bertelli, A.; Donati, L.; Amsterdam 1969, p. 70-81
74. GIEBISCH, G.: Functional organization of proximal and distal tubular electrolyte transport. *Nephron* 6, 260-281, 1969
75. GLENN, T.M.; LEFER, A.M.: Anti-toxic action of methylprednisolon in hemorrhagic shock. *Europ. J. Pharm.* 13, 230-238, 1971
76. GODFRAIND, T.: *L'auto-intoxication après brûlure*. Edition Arscia S.A., Bruxelles 1958
77. GROSS, F.; LOUSTALOT, P.; SULSER, F.: Die Bedeutung von Kochsalz für den Cortexon-Hochdruck der Ratte und den Gehalt der Nieren an pressorischen Substanzen. *N. S. Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 229, 381-388, 1956
78. GROSS, F.; LOUSTALOT, P.; MEIER, R.: Production of experimental hypertension by aldosterone. *Acta Endocrinol.* 26, 417-433, 1957
79. GUTMANN, F.D.; RIESELBACH, R.E.: Disproportionate inhibition of sodium seabsorption in the unilaterally diseased kidney of dog and man after an acute saline load. *J. Clin. Invest.* 50, 422-431, 1971
80. HAGLUND, U.: Effect of large doses of methylprednisolone on the cardiovascular derangement induced by simulated intestinal shock. *Europ. Surg. Res.* 6, 277-286, 1974
81. HAKIM, A.A.: Thermal injury: Release of a cytotoxic factor. *Experientia* 29, 865-867, 1973
82. HALBERG, F.; SPINK, W.W.; BITTNER, J.J.: Protection by aldosterone and 11, 17 oxy-corticoids against effects of brucella somatic antigen in adrenalectomized mice. *Endocrinol.* 59, 380-383, 1956

83. HALPERN, B.N.; BENACERRAF, B.; BIOZZI, G.: Quantitative study of the granulopoietic activity of the reticuloendothelial system. I. The effect of the ingredients present in India ink and of substances affecting blood clotting in vivo on the fate of carbone particles administered intravenously in rats, mice and rabbits. *Brit. J. Exp. Path.* 34, 426-440, 1953
84. HAYASAKA, H.; HOWARD, J.M.: Mechanism of action of D-aldosterone in endotoxin shock. *Surgery* 54, 761-763, 1963
85. HAYASAKA, H.; O'MALLEY, J.F.; HOWARD, J.M.: Antiendotoxic effect of aldosterone on cats in endotoxin shock; further studies. *Arch. Surg.* 87, 861-866, 1963
86. HELLER, J.H.; BLIZNAKOV, E.G.: The quantitative response of the host defense system after stimulation. In: *The Reticuloendothelial System and Atherosclerosis*, Ed.: Di Luzio, N.R.; Paolletti, R.; 1967, p. 243-255
87. HERRERA-ACOSTA, J.; ANDREUCCI, V.E.; RECTOR, F.C.Jr.; SELDIN, D.W.: Effect of expansion of extracellular volume on single nephron filtration rates in the rat. *Amer. J. Physiol.* 222, 938-944, 1972
88. HIGGINS, J.T.Jr.: Role of extracellular volume in diuretic response to saline loading. *Amer. J. Physiol.* 220, 1367-1372, 1971
89. HOULTIN, E.; BENGELE, H.H.; PEARCE, J.W.: Effect of altered initial haematocrit on the renal response to blood volume expansion. *Amer. J. Physiol.* 223, 63-67, 1972
90. HOWARDS, S.S.; DAVIS, B.B.; KNOX, F.G.; WRIGHT, F.S.; BERLINER, R.W.: Depression of fractional sodium reabsorption by proximal tubule of the dog without sodium diuresis. *J. Clin. Invest.* 47, 1561-1572, 1968
91. JANOFF, A.; NAGLER, A.L.; BAEZ, S.; ZWEIFACH, B.W.: Pathogenesis of experimental shock. III. Lethal factors in the blood of rabbits following occlusion of the superior mesenteric artery. *J. Exp. Med.* 114, 205-216, 1961
92. JEANJEAN, M.; GRAUX, Ch.; WAUTERS, G.: L'infection de l'œdème de brûlure chez le rat. *Path. Biol.* 14, 185-188, 1966
93. JELENKO, C.III; WHEELER, M.L.; ANDERSON, A.P.; CALLAWAY, D.; SCOTT, R.A.Jr.: Studies in burns. XII. Evaporative water loss is related to postburn hypermetabolism. *J. Surg. Res.* 16, 498-503, 1974
94. KASSIRER, J.P.; APPLETON, F.M.; CHAZAN, J.A.; SCHWARZ, W.B.: Aldosterone in metabolic alkalosis. *J. Clin. Invest.* 47, 1558-1571, 1967
95. KAY, R.G.: The effect of an aldosterone antagonist upon the electrolyte response to surgical trauma. *Brit. J. Surg.* 55, 266-272, 1968

96. KECK, W.; BRECHTELSBAUER, H.; KRAMER, K.: Wasser- und Na-ausscheidung nach isotoner Kochsalzinfusion bei wachen Hunden mit verschiedenem Na-bestand. Pflügers Arch. ges. Physiol. 311, 119-130, 1969
97. KIFFNER, E.: Wechselwirkung zwischen Antilymphozytenserum und der Nebennierenrinde. Dissertation, München, 1972
98. KIM, C.W.; PAIK, S.R.: An experimental study on the electrolyte content of the organs of mice following burns and prednisolone administration. Korea. Univer. Med. J. 10, 71-85, 1973, zit. n. Surgery, 315, 287, abstract 1816, 1974 (Excerpta Medica)
99. KNOX, F.G.; SCHNEIDER, E.G.; WILLIS, L.R.; STRANDHOX, J.W.; OTT, C.E.: Effect of volume expansion on sodium excretion in the presence and absence of increased delivery from superficial proximal tubules. J. Clin. Invest. 52, 1642-1646, 1973
100. KOMMANS, R.A.J.; BURKE, J.F.: Skin allografts and immunosuppression in the treatment of massive thermal injury. Surgery 66, 89-96, 1969
101. KORPASSY, A.; STOECKEL, H.; VECSEI, P.: Investigations of hydrocortisone secretion and aldosterone excretion in patients with severe prolonged stress. Acta Anaesth. Scand. 16, 161-168, 1972
102. KOSTRUBIAK, W.; HOWARD, J.M.: studies of the effect of aldosterone in the experimental toxemia with alpha-toxin of Clostridium Welchii. J. Trauma 4, 814-818, 1964
103. KOSTRUBIAK, W.; HOWARD, J.M.: The protective effect of aldosterone against the toxin of Clostridium tetani. Surg. Gynec. Obstet. 121, 59-62, 1965
104. KRAMER, H.J.: Untersuchungen zur Existenz eines "Natriuretischen Hormons" und dessen möglichen Wirkungsmechanismus. Ann. Univer. Sarav. 25, 140-193, 1974
105. KRÜCK, F.: Das Escape-Phänomen. In: Die therapeutische Anwendung von Mineralocorticoiden. Ed.: Schwarz, K.; Hain, H.; Schattauer, Stuttgart, 1973, S. 117-122
106. LAMKE, L.O.; LILJEDAHN, S.O.; KÖRLOF, B.; NYLEN, B.: Homografting in severe burns and its effect on evaporation and metabolism. In: Research in burns, Ed.: Matter, P.; Barclay, T.L.; Konicková, Z.; Huber Publishers Bern, 1971, p. 526-530
107. LAWRENCE, J.C.: Biological effects of burned skin in mice. In: Research in burns, Ed.: Wallace, A.B.; Wilkinson, A.W.; E. and S. Livingstone, Edinburgh, London 1966, p. 383-388

108. LEE, M.O.: Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *Amer. J. Physiol.* 89, 24-33, 1929
109. LEMPERLE, G.: Stimulation of the reticuloendothelial system in burned rats infected with *pseudomonas aeruginosa*. *J. Infect. Dis.* 117, 7-14, 1967
110. LEMPERLE, G.: Die Funktion des RES nach schweren Verbrennungen. In: *Verbrennungskrankheit*, Hrsg. Müller, F.E.; Schattaue, Stuttgart, 1968, S. 51-58
111. LEMPERLE, G.: Depression of the reticuloendothelial system in severely burned patients. In: *Research in burns*, Ed.: Matter, P.; Barclay, T.L.; Konicková, Z.; Huber Publishers, Bern, 1971, p.208-212
112. LENNON, E.J.; LEMANN, J.Jr.; PIERING, W.F.; LARSON, L.S.: The effect of glucose on urinary cation excretion during extracellular volume expansion in normal man. *J. Clin. Invest.* 53, 1424-1433, 1974
113. LITTLE, R.A.; STONER, H.B.: Studies on the mechanism of shock. Failure to find a role for intestinal bacterial endotoxin in burn shock. *Brit. J. Exp. Path.* 53, 381-389, 1972
114. LOCKETT, M.F.: Changes in the flow and composition of the urine induced by 18-monoacetate of aldosterone in cats. *J. Physiol.* 202, 671-682, 1969
115. LORENZ, W.; FEIFEL, G.: Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Streß- und Steroidulcus. *Dtsch. Med. Wschr.* 95, 1848-1850, 1970
116. LUETSCHER, J.A.Jr.; LIEBERMAN, A.H.: Aldosterone. *Arch. Intern. Med.* 102, 314-330, 1958
117. MARKLEY, K.: The role of bacteria in burn mortality. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 150, 922-930, 1968
118. MAUSBERGER, A.R.Jr.; OCHSNER, E.W.A.Jr.; JACOB, S.; OPPENHEIMER, J.H.; GILLETTE, R.W.: A new preparation for the study of experimental shock from massive wounds. II. Evaluation of various therapeutic regimens with special reference to the role of antibiotics, fluid replacement and debridement. *Surgery* 43, 708-720, 1958
119. MC CARTHY, M.D.: A standardized back burn procedure for the white rat suitable for the study of effects of therapeutic and toxic agents on long term survival. *J. Lab. Clin. Med.* 30, 1027-1033, 1945
120. MC CARTHY, M.D.; BLACKBURN, V.: Effect of adrenocorticotrophic and adrenocortical hormones on ten day survival following severe thermal injury in the rat. *Ann. Surg.* 142, 76-81, 1955

121. MC MANUS, W.F.; HUNT, J.L.; PRUITT, B.A.Jr.: Postburn convulsive disorders in children. *J. Trauma* 14, 396-399, 1974
122. MC NAME, R.; GOLDMAN, A.S.; DI LUZIO, N.R.; LOOSE, L.; RUDLOFF, B.: Deficiency of humoral recognition factor in thermal burns. *J. Reticuloendoth. Soc.* 13, 394-395, 1973, abstract
123. MC NULTY, W.P.; LINARES, R.: Hemorrhagic shock of germfree rats. *Amer. J. Physiol.* 198, 141-144, 1960
124. MC RIPLEY, R.J.; GARRISON, D.A.: Increased susceptibility of burned rats to *pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 115, 336-338, 1964
125. MC RIPLEY, R.J.; GARRISON, D.W.: Effect of burns in rats on defense mechanisms against *pseudomonas aeruginosa*. *J. Infect. Dis.* 115, 159-170, 1965
126. METCOFF, J.; BUCHMANN, H.; JACOBSON, M.L.; RICHTER, H.Jr.; BLOOMENTHAL, E.D.; ZACHARIAS, M.: Losses and physiologic requirements for water and electrolytes after extensive burns in children. *New Engl. J. Med.* 265, 101-111, 1961
127. MILICESCU, St.; PAULIAN, V.: Necroptic renal incidences in burned patients with chronic shock. In: *Research in burns*, Ed.: Matter, P.; Barclay, T.L.; Konícková, Z.; Huber Publishers, Bern, 1971, p. 452-456
128. MROCEK, W.J.; DAVIDOV, M.E.; HOROSCHAK, A.; FINNERTY, F. A.Jr.: Canrenoate in normal man. *Clin. Pharmacol. Therap.* 16, 336-342, 1974
129. NAGLER, A.L.; ZWEIFACH, B.W.: Pathogenesis of experimental shock. II. Absence of endotoxic activity in blood of rabbits subjected to graded hemorrhage. *J. Exp. Med.* 114, 195-205, 1961
130. NATELSON, B.H.; SMITH, G.P.; STOKES, P.E.; ROOT, A.W.: Plasma 17-hydroxycorticosteroids and growth hormone during defense reactions. *Amer. J. Physiol.* 226, 560-568, 1974
131. NEAL, W.B.Jr.; WOODWARD, E.R.; KARK, A.E.; ZUBIRAN, J.M.; MONTALBETTI, J.A.: Effect of ACTH, cortisone and DOCA on survival of burned rats. *Arch. Surg.* 65, 774-782, 1952
132. NICOL, T.; QUANTOCK, D.C.; VERNON-ROBERTS, B.: The effects of steroid hormones on local and general reticuloendothelial activity: relation of steroid structure to function. In: *The Reticuloendothelial System and Atherosclerosis*, Ed.: Di Luzio, N.R.; Paoletti, R.; 1967, p. 221-242
133. NIZET, A.; TOST, H.; FOIDART-WILLEMS, J.: The control of sodium excretion following saline infusion in dogs. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 350, 287-298, 1974

134. NOWACKI, P.E.; AZIZ, D.; HABERICH, F.I.: Über die Rehydrierung von wachen Durstratten durch enterale oder parenterale Wasserinfusion. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 289, R89, 1966
135. OLCAY, I.; HOLPER, K.; KITAHAMA, A.; MILLER, R.H.; DRAPANAS, T.; TREJO, R.A.; DI LUZIO, R.: Reticuloendothelial function: determinant for survival following hepatic ischemia in the baboon. *Surgery* 76, 643-653, 1974
136. O'NEILL, J.A.Jr.; PRUITT, B.A.Jr.; MONCRIEF, J.A.; LEMPERT, N.: Renal function during early post burn period. *Surg. Forum* 18, 67-69, 1967
137. O'NEILL, J.A.Jr.; PRUITT, B.A.Jr.; MONCRIEF, J.A.: Studies on renal function during early postburn period. In: *Research in burns*, Ed.: Matter, P.; Barclay, T.L.; Konicková, Z.; Huber Publishers, Bern 1971, p.95-99
138. ORTUZAR, R.; CROXATTO, R.; THOMSEN, P.; GONZALEZ, J.: Effects of an acute salt load in a case of primary hyperaldosteronism before and nine months after surgical cure. *J. Lab. Clin. Med.* 54, 712-721, 1959
139. PALMERIO, C.; FINE, J.: The nature of resistance to shock. *Arch. Surg.* 98, 679-684, 1969
140. PALMORE, W.P.; ANDERSON, R.; MULROW, P.J.: Role of the pituitary in controlling aldosterone production in sodium depleted rats. *Endocrinol.* 86, 728-734, 1970
141. PHILLIPS, A.W.: Burn therapy: V. Disaster management- to treat or not to treat? Who should receive intravenous fluids? *Ann. Surg.* 168, 986-996, 1968
142. RAD, P.S.; CAVANAGH, D.: Endotoxin shock in the subhuman primate. II. Some effects of methylprednisolone administration. *Arch. Surg.* 102, 486-492, 1971
143. RASCHE, B.; ULMER, W.T.: Über die Wirkung der Glucocorticoide und der Mineralocorticoide auf Stoffwechsel und Wachstum von Zellen mesenchymalen und epithelialen Ursprungs. *Z. ges. exp. Med.* 152, 42-65, 1970
144. REGENBRECHT, J.: Nil nocere! 2 Fälle von Magenperforation nach Behandlung von Verbrühungen mit Cortisonpräparaten. *Münch. Med. Wschr.* 103, 510-512, 1961
145. REICHARD, S.M.: RES stimulation and transfer of protection against shock. *J. Reticuloendoth. Soc.* 12, 604-617, 1972
146. REICHARD, S.M.; GORDON, A.S.; TESSMER, C.F.: Humoral modification of the function of the reticuloendothelial system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 88, 213-231, 1960
147. RENZI, A.A.; RENZI, M.; CHART, J.J.; GAUNT, R.: The effects of aldosterone and other steroids on water intoxication and renal function. *Acta Endocrinol. (Kobenhavn)* 21, 47-56, 1956

148. RITTENBURY, M.S.; HANDBACK, L.D.: Phagocytic depression in thermal injuries. *J. Trauma* 7, 523-537, 1967
149. ROE, C.F.: Evaporative water and heat loss. *J. Trauma* 7, 147-152, 1967
150. ROGERS, D.E.: Host mechanisms which act to remove bacteria from the blood stream. *Bact. Rev.* 24, 50-55, 1960
151. ROSENBAUM, B.; KINNEY, M.J.; SCUDDER, F.C.; DI SCALA, V.A.; STEIN, R.M.: Effects of potassium depletion on renal tubular sodium and water reabsorption in the dog. *Amer. J. Physiol.* 222, 928-937, 1972
152. ROSENBAUM, B.; MAKOFF, D.L.; MAXWELL, M.H.: Acid-base and electrolyte changes induced by acute isotonic saline infusion in the nephrectomized dog. *J. Lab. Clin. Med.* 74, 427-435, 1969
153. ROSENTHAL, S.R.; HAWLEY, P.L.; HAKIM, A.A.: Purified burn toxic factor and its competitor. *Surgery* 71, 527-536, 1972
154. ROVNER, D.R.; CONN, J.W.; KNOFF, R.F.; COHEN, E.L.; HSUEH, M.T.-Y.: Nature of renal escape from sodium retaining effect of aldosterone in primary aldosteronism and in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol.* 25, 53-64, 1965
155. RUSE, J.L.; PRICE, C.; STIEFEL, M.; LAIDLAW, J.C.: The influence of glucocorticoids and heparin on aldosterone production. In: *Hypertension* 72, Ed.: Genest, J.; Koiv, E.; Springer Berlin, 1972, p. 326-333
156. SARUTA, T.; KAPLAN, N.M.: Adrenocortical steroidogenesis: the effects of prostaglandins. *J. Clin. Invest.* 51, 2246-2251, 1972
157. SCHILDT, B.E.; LÖW, H.: Relationship between trauma, plasma corticosterone and reticuloendothelial function in anaesthetized mice. *Acta Endocrinol.* 67, 141-150, 1971
158. SCHMIEDEK, P.; OETTINGER, W.; BAETHMANN, A.; ENZENBACH, R.; MARGUTH, F.: Aldosterone - A new therapeutic principle for the treatment of brain oedema in man. *Acta Neurochirurg.* 30, 59-68, 1974
159. SCHÖNENBERGER, G.A.; ALLGÖWER, M.; CUENI, L.B.; UPPENBERGER, U.; STÄDTLER, K.E.: Isolation, biological and antigenic properties of a specific toxin formed in thermally altered mouse skin. *Europ. J. Clin. Invest.* 2, 154-162, 1972
160. SCHÖNENBERGER, G.A.; STÄDTLER, K.; ALLGÖWER, M.; BURKHART, F.; MÜLLER, W.; ZELLNER, P.: Verbrennungskrankheit - Toxinwirkung oder Infektionsfolge. *Chirurg* 45, 20-28, 1974

161. SCHOLER, D.; BIRKHÄUSER, M.; PEYREMAN, A.; RIONDEL, A.M.; VALLOTTON, M.B.; MÜLLER, A.F.: Response of plasma aldosterone to angiotensin II, ACTH und potassium in man. *Acta Endocrinol.* 72, 293-307, 1973
162. SCHRIER, R.W.; FEIN, R.L.; MC NEIL, J.S.; CIRKSENA, W.J.: Influence of interstitial fluid volume expansion and plasma sodium concentration on the natriuretic response to volume expansion. *Clin. Sci.* 36, 371-385, 1969
163. SCHWEINBURG, F.B.; FINE, J.: Evidence for a lethal endotoxemia as the fundamental feature of irreversibility in three types of traumatic shock. *J. Exp. Med.* 112, 793-800, 1968
164. SELYE, H.: Anticortisol action of aldosterone. *Science* 121, 368-369, 1955
165. SELYE, H.; MANEVILLE, R.; YEGHIAYAN, E.: On the catatonic effect of antimineralocorticoids. *N.S. Arch. Pharmac. Exp. Path.* 266, 34-42, 1970
166. SEVITT, S.: Duodenal and gastric ulceration after burning. *Brit. J. Surg.* 54, 32-41, 1967
167. SHARE, L.; STADLER, I.B.: Alterations in sodium and potassium metabolism following hind leg fracture in the rat; Role of the adrenal cortex. *Endocrinol.* 62, 119-128, 1958
168. SHEAGREN, J.N.; BARTH, R.F.; EDELIN, J.B.; MALMGREN, R.A.: Reticuloendothelial blockade produced by ALS. *Lancet* 2, 297-298, 1969
169. SIGGAARD-ANDERSEN, O.: The acid-base status of the blood. Munksgaard, Copenhagen 1964
170. SILVIA, P.; HAYSLETT, J.P.; EPSTEIN, F.H.: The role of Na-K-activated adenosine triphosphatase in potassium adaptation. *J. Clin. Invest.* 52, 2665-2671, 1973
171. SIMONART, A.: Rôle de l'infection chez le lapin brûlé. In: *Verbrennungskrankheit: Fortschritte in Klinik und Forschung.* Ed.: Müller, F.E.; Schattauer, Stuttgart 1969, S. 29-34
172. SONNENBERG, H.: Proximal and distal tubular function in salt-loaded desoxycorticosterone acetate-escaped rats. *J. Clin. Invest.* 52, 263-272, 1973
173. SONNENBLICK, E.H.; CANNON, P.J.; LARAGH, J.H.: The nature of the action of intravenous aldosterone: evidence for a role of the hormone in urinary dilution. *J. Clin. Invest.* 40, 903-913, 1961
174. SOROFF, H.S.; PEARSON, E.; REISS, E.; ARTZ, C.P.: The relationship between plasma sodium concentration and the state of hydration in the burned patients. *Surg. Gynec. Obstet.* 102, 472-482, 1956

175. SPARK, R.F.; GORDON, S.J.; DALE, S.L.; MELBY, J.C.: Aldosterone production after suppression of corticotropic secretory activity. *Arch. Intern. Med.* 122, 394-398, 1968
176. SPATH, J.A.Jr.; GORCZYNSKI, R.J.; LEFER, A.M.: Possible mechanisms of the beneficial action of glucocorticoids in circulatory shock. *Surg. Gynec. Obstet.* 137, 597-607, 1973
177. SPINK, W.W.; VICK, J.: Canine endotoxin shock: Reversal with aldosterone and angiotensin II. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 109, 521-522, 1962
178. STÄDTLER, K.; ALLGÖWER, M.; CUENI, L.B.; SCHOENENBERGER, G.A.: Pathophysiologische Untersuchungen an einem Verbrennungsmodell der Maus. *Res. Exp. Med.* 158, 23-33, 1972
179. STEIN, J.H.; OSGOOD, R.W.; BOONJARERN, S.; FERRIS, T.F.: A comparison of the segmental analysis of sodium reabsorption during Ringer's and hyperoncotic albumin infusion in the rat. *J. Clin. Invest.* 52, 2313-2323, 1973
180. STEIN, J.H.; REINECK, H.J.: The role of the collecting duct in the regulation of excretion of sodium and other electrolytes. *Kidney Intern.* 6, 1-9, 1974
181. STONE, N.H.; HUMPHREY, Ch.R.: Burn septicemia - A clinical and bacteriological study. In: *Research in burns*. Ed.: Matter, P.; Barclay, T.L.; Konicková, Z.; Huber Publishers, Bern, 1971, p 201-205
182. STRIPP, B.; HAMRICK, M.E.; ZAMPAGLIONE, N.G.; GILLET, J. R.: The effect of spironolactone on drug metabolism by hepatic microsomes. *J. Pharmac. Exp. Therap.* 176, 766-771, 1971
183. STRUCKMEYER, A.: Die Transplantatreaktion nach experimenteller Verbrühung und Behandlung mit Antilymphozytenserum, Aldosterone und Prednisolon. Dissertation, München, 1973
184. SULLIVAN, T.J.; CAVANAGH, D.: Corticosteroids in endotoxin shock. *Arch. Surg.* 92, 732-739, 1966
185. SWINGLE, W.W.; DA VANZO, J.P.; GLENISTER, D.; WAGLE, G.; OSBORNE, M.; ROWEN, R.: Effect of mineralo- and glucocorticoids on fasted adrenalectomized dogs subjected to electroshock. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 104, 184-188, 1960
186. TANZ, P.D.: Studies on the inotropic action of aldosterone on isolated cardiac tissue preparations, including the effect of pH, ouabain and SC 8109. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 135, 71-78, 1962
187. THOMPSON, B.D.; EDMONDS, C.J.: Comparison of effects of prolonged aldosterone administration on rat colon and renal electrolyte excretion. *J. Endocrinol.* 50, 163-169, 1971

188. THOMPSON, R.G.; RODRIGUEZ, A.; KOWARSKI, A.; BLIZZARD, R.M.: Growth hormone: metabolic clearance rates, integrated concentrations and production rates in normal adults and the effect of prednisone. *J. Clin. Invest.* 51, 3193-3199, 1972
189. TREJO, R.A.; LOOSE, L.D.; DI LUZIO, N.R.: Influence of diethylstilbestrol (DES) on reticuloendothelial function, tissue distribution and detoxification of *S. enteritidis* endotoxin. *J. Reticuloendoth. Soc.* 11, 88-97, 1972
190. Uhlich, E.; BALDAMUS, C.; ULLRICH, K.: Einfluß von Aldosteron auf den Natriumtransport in den Sammelrohren der Säugetiere. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 308, 111-126, 1969
191. VAN OSS, C.J.; GILLMAN, C.F.: Phagocytosis as a surface phenomenon. II. contact angles and phagocytosis of encapsulated bacteria before and after opsonization by specific antiserum and complement. *J. Reticuloendoth. Soc.* 12, 497-502, 1972
192. VEYRAT, R.; MANNING, E.L.; FABRE, J.; MULLER, A.F.: Mesure de la sécrétion de l'aldosterone sous administration d'un adrénostatique semi-synthétique l'Héparinoïde Ro 1-8307. *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.* 8, 667-673, 1963
193. WARDEN, G.D.; WILMORE, D.W.; ROGERS, P.W.; MASON, A.D.; PRUITT, B.A.Jr.: Hypernatremic state in hypermetabolic burn patients. *Arch. Surg.* 106, 420-426, 1973
194. WARNER, G.F.; DOBSON, E.L.: Disturbances in the reticuloendothelial system following thermal injury. *Amer. J. Physiol.* 179, 93-98, 1954
195. WEIL, M.H.; WIGHAM, H.: Corticosteroids for reversal of hemorrhagic shock in rats. *Amer. J. Physiol.* 209, 815-818, 1965
196. WIEDERHOLT, M.; BEHN, C.; SCHOORMANS, W.; HANSEN, L.: Effect of aldosterone on sodium and potassium transport in the kidney. *J. Steroid. Biochem.* 3, 151-159, 1972
197. WISE, L.; MARGRAF, H.W.; BALLINGER, W.F.: Adrenocortical function in severe burns. *Arch. Surg.* 105, 213-220, 1972
198. WITTELS, W.: Antibiotika und Kortikosteroide zur Verbrennungsbehandlung. *Wien. Klin. Wschr.* 83, 936-938, 1971
199. WIZNITZER, T.; BETTER, N.; RACHLIN, W.; ATKINS, N.; FRANK, E.D.; FINE, J.: In vivo detoxification of endotoxin by the reticuloendothelial system. *J. Exp. Med.* 112, 1157-1166, 1960
200. WOODBURY, D.M.; KOCH, A.: Effects of aldosterone and desoxycorticosterone on tissue electrolytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 94, 720-723, 1957

201. WOODRUFF, P.; CARIDIS, D.; CUEVAS, P.; KOIZUMI, S.;
FINE, J.: Corticosteroid treatment of major trauma.
Arch. Surg. 107, 613-616, 1973
202. WRIGHT, F.S.; KNOX, F.G.; HOWARDS, S.S.; BERLINER, R.W.:
Reduced sodium reabsorption by the proximal tubule of
DOCA-escaped dogs. Amer. J. Physiol. 216, 869-875, 1969
203. YOU, S.S.; SELLERS, E.A.: Effect of desoxycorticosterone
acetate and adrenal cortical extracts on survival of adre-
nalectomized and intact rats after burning. Amer. J.
Physiol. 160, 83-88, 1950
204. ZIMMERMANN, W.E.: Acidosis in severe burns. Ann. N.Y. Acad.
Sci. 150, 584-602, 1968
205. ZIMMERMANN, W.E.; BANNERT, C.; KNOTE, G.; MITTERMAYER, Ch.:
Funktionelle und biochemische Veränderungen des reticulo-
endothelialen Systems der Leber beim Verbrennungsschock
und deren mögliche Auswirkung auf die Infektion. In: Ver-
brennungskrankheit: Fortschritte in Klinik und Forschung,
Hrsg.: Müller, F.E.; Schattauer, Stuttgart, 1969, S. 35-50
206. ZWEIFACH, B.W.: The contribution of the reticuloendothelial
system to development of resistance to experimental shock.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 88, 203-212, 1960
207. ZWEIFACH, B.W.; THOMAS, L.: The relationship between the
vascular manifestations of shock produced by endotoxin,
trauma and hemorrhage. I. Certain similarities between the
reactions in normal and endotoxin-tolerant rats. J. Exp.
Med. 106, 385-401, 1957

Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. W. Brendel danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung der Arbeit bei allen auftretenden Schwierigkeiten.

Herrn Prof. Dr. K. Thureau danke ich für die wertvolle Kritik beim Verfassen des Manuskripts.

Herrn Priv. Doz. Dr. A. Baethmann danke ich für die Einführung in die Thematik und die wertvolle Kritik bei der Durchführung der Arbeit und der Durchsicht des Manuskripts.

Frl. Hoffmann, Frl. Brons und Frau Stein danke ich für Ihre Hilfe bei der Fertigstellung der Abbildungen und Tabellen.

Lebenslauf:

Am 22.1.1948 wurde ich als viertes Kind des Chirurgen Dr. med. Theo Hopt und seiner Frau Dr. med. Maria Hopt, geb. Gruber in Tuttlingen geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Spaichingen trat ich in das humanistische Albertus-Magnus-Gymnasium in Rottweil ein, wo ich im Oktober 1966 das Abitur ablegte. Zum Wintersemester 1966 begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Im Wintersemester 1967 wurde ich als Stipendiat in die Studienförderung "Cusanuswerk" aufgenommen. Das Staatsexamen legte ich im Dezember 1972 an der Universität München ab. Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Spaichingen und an der 1. Medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses München-Schwabing ab. Seit dem 1.4.1974 bin ich im Rahmen meines Grundwehrdienstes als Stabsarzt beim Jagdgeschwader 74 "M" in Neuburg/Donau tätig.

